

EEG-Ableitung der olfaktorisch
evozierten Potenziale bei streng
einseitiger Stimulation des
Riechepithels mit dem Olfaktometer

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Jana Fischer

geboren am 27.12.1986 in Leipzig

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Hilmar Gudziol (FSU Jena)
2. Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius (FSU Jena)
3. Prof. Dr. med. Thomas Hummel (TU Dresden)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.06.2015

I. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Amp	Amplitude
ASIC	säuresensible Ionenkanäle
ATP	Adenosintriphosphat
C	Kontrollluft
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CCCRC	Connecticut Chemosensory Clinical Research Center
CC-SIT	Cross-Cultural Smell Identification Test
CSEKP	chemosensorisch ereigniskorreliertes Potenzial
CSSEP	chemosomatosensorisch evoziertes Potenzial
CWT	Continuous Wavelet Transformation
D	Diskriminationswert
DAG	Diazylglycerin
df	Freiheitsgrad
Dil	Verdünnungsluftstrom
DI-Wert	Summe aus olfaktorischer Diskriminations- und Identifikationsaufgabe
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyografie
F	F-Wert
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA	Gammaaminobuttersäure
GDP	Guanindiphosphat
geschl.	geschlossen
G _{olf}	olfaktorisches G-Protein
GTP	Guanintriphosphat
H ₀	Nullhypothese
H ₂ S	Schwefelwasserstoff
H _A	Alternativhypothese
Hz	Hertz
I	olfaktorischer Identifikationswert
IP ₃	Inositoltriphosphat
ISI	Interstimulusintervall

lg	links gereizt mit geschlossener rechter Nasenseite
lo	links gereizt mit offener rechter Nasenseite
M	Mittelwert
ME	Main Exhaust
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Probandenanzahl
N. / Nn.	Nervus / Nervi
O	Duftstoff
OCM	Odorant Confusion Matrix
OR-Gene	olfaktorische Rezeptorgene
OEP	olfaktorisch evoziertes Potenzial
PIP ₂	Phosphatidylinositoldiphosphat
POC	primär olfaktorischer Kortex
p	Signifikanz
PET	Positronenemissionstomografie
ppm	parts per million
rg	rechts gereizt mit geschlossener linker Nasenseite
rm-ANOVA	Varianzanalyse mit Messwiederholungen
ro	rechts gereizt mit offener linker Nasenseite
S	olfaktorischer Schwellenwert
SD	Standardabweichung
SDI-Wert	Summe der Werte aus Schwellenbestimmung, Diskriminations- und Identifikationsaufgabe
Tab.	Tabelle
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
V	Nervus trigeminus
V ₁	Ramus ophthalmicus des Nervus trigeminus
V ₂	Ramus maxillaris des Nervus trigeminus
V ₃	Ramus mandibularis des Nervus trigeminus
VND	Ductus vomeronasalis
VNO	vomeronasales Organ
VPL	Nucleus ventralis posteriolateralis
VPM	Nucleus ventralis posteriomedialis
Z	Z-Wert

II. Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	I
II.	Inhaltsverzeichnis.....	III
III.	Zusammenfassung.....	VI
1.	Einleitung.....	1
1.1	Anatomie und Funktion der Nase.....	5
1.2	Physiologische und biochemische Grundlagen des Riechens.....	9
1.3	Das olfaktorische System.....	13
1.3.1	Olfaktorische Rezeptorzellen.....	14
1.3.2	Das vomeronasale Organ.....	15
1.3.3	Bulbus olfactorius.....	16
1.3.4	Tractus olfactorius und primärer olfaktorischer Kortex.....	18
1.3.5	Sekundärer olfaktorischer Kortex.....	19
1.4	Das trigeminale System.....	19
1.4.1	Nervus trigeminus und Ganglion trigeminale.....	20
1.4.2	Trigeminale Kerne der Hirnnerven.....	21
1.4.3	Thalamische Kerne.....	22
1.4.4	Somatosensorischer Kortex.....	23
1.5	Olfaktometrie.....	23
1.5.1	Psychophysische Testverfahren.....	24
1.5.2	Elektrophysiologische Testverfahren.....	27
1.5.2.1	Elektroenzephalografie und ereigniskorrelierte Potenziale.....	27
1.5.2.1.1	Chemosensorisch ereigniskorrelierte Potenziale.....	27
1.5.2.1.1.1	Olfaktorisch evozierte Potenziale.....	28
1.5.2.1.1.2	Chemosomatosensorisch evozierte Potenziale.....	29
1.5.2.1.1.3	Vergleich olfaktorisches und trigeminales System.....	30
1.5.3	Zeit-Frequenz-Analyse nach der Wavelet-Methode	31
2.	Zielsetzung der Arbeit.....	33
3.	Material und Methoden.....	35

3.1	Probandenauswahl und Probandenaufklärung.....	35
3.1.1	Probandenauswahl.....	35
3.1.2	Probandenaufklärung.....	36
3.2	Sniffin‘ Sticks.....	37
3.2.1	Schwellentest.....	37
3.2.2	Diskriminationstest.....	38
3.2.3	Identifikationstest.....	38
3.2.4	SDI-Werte.....	39
3.3	Olfaktometer.....	39
3.3.1	Aufbau.....	39
3.3.2	Reizstoffauswahl.....	43
3.4	Elektroenzephalografie.....	44
3.5	Versuchsdurchführung.....	45
3.6	Auswertung der Daten.....	47
4.	Ergebnisse.....	49
4.1	Auswertung der Sniffin‘ Sticks.....	49
4.1.1	Schwellenwerte für n-Butanol.....	49
4.1.2	Diskrimination.....	50
4.1.3	Identifikation.....	51
4.1.4	SDI-Werte.....	52
4.2	Statistische Auswertung der evozierten Potenziale.....	53
4.3	Zusammenhang zwischen Reizwahrnehmung und Aufmerksamkeit des Probanden.....	61
5.	Diskussion.....	68
5.1	Ergebnisse der Elektrophysiologie.....	68
5.2	Olfaktometrie.....	76
5.2.1	Reizstoffauswahl.....	76
5.2.2	Olfaktometer.....	78
5.2.3	Atmung.....	80
5.2.4	Reizwahrnehmung und Generierung der Potenziale.....	82
5.3	Bedeutung der Aufmerksamkeit.....	84
5.4	Geschlechtsvergleich.....	86

6. Schlussfolgerung.....	87
IV. Literaturverzeichnis.....	VIII
V. Anhang	XXXVII
Probandeninformation zur Olfaktometrie.....	XXXVII
Einverständniserklärung.....	XXXIX
Probandenalter und SDI-Werte.....	XL
Mittelwerte und Standardabweichung aller Amplituden und Latenzen für alle Ableitepositionen.....	XL
Mittelwerte der Genauigkeit nach Reizmodus.....	XLI
Wahrgenommene und nicht wahrgenommene Reize nach Reizmodus.....	XLII
Kolmogorov-Smirnov-Test aller Latenzen und Amplituden mit Mittelwerten und Standardabweichungen für alle Ableitepositionen.....	XLII
Tabellenverzeichnis.....	XLIX
Abbildungsverzeichnis.....	L
Danksagung.....	LII
Ehrenwörtliche Erklärung.....	LIII

III. Zusammenfassung

Hintergrund

Für viele Menschen stellt der Riechsinn den am wenigsten wichtigen Sinn der menschlichen Sinnesmodalitäten dar, so die Ergebnisse einer Befragung (Classen et al. 1994). Im Einklang zur dieser langläufigen Meinung steht die Tatsache, dass der Riechsinn auch in der Forschung lange Zeit nur eine untergeordnete Rolle spielte und bis heute als am wenigsten erforscht gilt. Erst in den letzten Jahren begann die Wissenschaft sich verstärkt mit der Erforschung des Riechsinn zu beschäftigen. Bislang gibt es jedoch nur wenige Studien, die sich mit seitengetrenntem Riechen befassen (Kobal et al. 1992, Olofsson et al. 2006, Stuck et al. 2006).

Ziele

Da bisher keine Literatur zum streng einseitigen Riechen bekannt ist, sollen olfaktorisch und trigeminal evozierte Potenziale nach streng einseitiger Reizung mit verschlossener kontralateraler Nasenseite abgeleitet werden. Die durchgeführte Studie beschäftigte sich mit objektivierbaren Unterschieden der Hirnströme bei einseitigem im Vergleich zum streng einseitigen Riechen mit geschlossener kontralateraler Nasenseite.

Methode

Bei 18 gesunden Probanden (15 weiblich, drei männlich) im Alter zwischen 18 und 30 Jahren (Altersmittelwert 23,8 Jahre) wurde zur Generierung der OEPs der olfaktorische Reizstoff Schwefelwasserstoff in einer Konzentration von 4 ppm und zur Generierung der CSSEPs der trigeminale Reizstoff Kohlenstoffdioxid in einer Konzentration von 40% verwendet. Zum Erheben der evozierten Potenziale erfolgte mithilfe des Olfaktometers OM2s (H. Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH, Wedel, Deutschland) gemäß der Richtlinien zur Ableitung von olfaktorisch evozierten Potenzialen zunächst die Reizung der rechten Nasenseite bei mit Schaumstoff verschlossener linker Nasenseite und die Reizung der linken Nasenseite bei verschlossener rechter Nasenseite und anschließend die rechtsseitige sowie die linksseitige Reizung mit offener kontralateraler Nase mit H₂S und CO₂ in randomisierter Reihenfolge. Die Hirnströme der Probanden wurden während des Versuchs mittels EEG abgeleitet und anschließend die Ergebnisse analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit einer rm-ANOVA mit Greenhouse-Geisser-Korrektur mittels IBM® SPSS® 20.0 (IBM Corporation, Chicago, USA).

Ergebnisse und Diskussion

Es zeigte sich, dass bei streng einseitigem Reizmodus sowohl OEPs als auch CSSEPs auslösbar waren. Es zeigte sich außerdem ein signifikanter Unterschied zwischen den Reizstoffen Schwefelwasserstoff und Kohlenstoffdioxid für alle Amplituden und Latenzen (p zwischen $<0,001$ und $0,001$). Ein signifikanter Unterschied bei den Amplituden und Latenzen zwischen der Reizung mit offener oder geschlossener kontralateraler Nasenseite (p zwischen $0,367$ und $0,842$) sowie zwischen Reizung der linken und der rechten Nasenseite (p zwischen $0,228$ und $0,897$) konnte jedoch nicht festgestellt werden. Weiterhin zeigte sich für die durchgeführte Studie ein geringer, wenn auch nicht signifikanter Zusammenhang ($p=0,056$) zwischen der Aufmerksamkeit der Probanden und der Wahrnehmung der olfaktorischen bzw. chemosensorischen Reize.

Frühere Studien zur Lateralisation beim Riechen zeigen kontroverse Ergebnisse sowohl in der Elektrophysiologie (Kobal et al. 1992, Olofsson et al. 2006, Stuck et al. 2006) als auch bei der Bildgebung (Kettenmann et al. 1997b, Zatorre et al. 1992, Sobel et al. 1998, Yousem et al. 1997). Für weitere Untersuchungen zum seitengetrennten Riechen sollte das in dieser Studie erfolgreich eingesetzte streng unilaterale Reizkonzept mit verschlossener kontralateraler Nasenseite eingesetzt werden, um eine eventuelle retronasale Mitreizung der ungereizten Nasenseite zu vermeiden, welche Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte.

Schlussfolgerungen

Die in der Studie gewonnenen Erkenntnisse zeigen, dass eine streng einseitige Reizgenerierung für OEPs und CSSEPs möglich ist und somit die Rechteckcharakteristik des Riechreizes durch die auf derselben Nasenseite wieder ausströmende Luft nicht verschliffen wird. Somit können evozierte Potenziale auch bei einseitig behinderter oder fehlender Nasendurchgängigkeit wie z.B. bei einseitiger Choanalatresie oder Nasopharynx tumor als diagnostisches Mittel dienen.

Die streng einseitige Reizmethode mit verschlossener kontralateraler Nasenseite könnte vor allem für hochauflösende bildgebende EEG- und EMG-Verfahren eine wichtige Rolle spielen.

1. Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten waren evozierte Potenziale immer wieder Gegenstand der Forschung. Eine besonders hohe Aufmerksamkeit galt dabei den visuellen, auditorischen und somatosensorischen evozierten Potenzialen. Die chemischen Sinne waren hingegen vergleichsweise wenig erforscht und ihre Erforschung verlief deutlich langsamer. Die Ableitung olfaktorisch evozierter Potenziale war erst in den letzten Jahrzehnten verstärkt Gegenstand der Forschung. Eine Ursache hierfür war zunächst die Schwierigkeit der Applikation olfaktorischer Reize ohne gleichzeitige Mitreizung anderer Afferenzen. Um dies zu erreichen sind u.a. reine Olfaktoriusreizstoffe wie Vanillin oder Schwefelwasserstoff nötig. Außerdem musste der Reiz so dargeboten werden, dass die olfaktorisch evozierten Potenziale (OEPs) nicht durch eine taktile Komponente beeinflusst wurden.

Zu einem Fortschritt in der Erforschung des Riechsinns kam es durch die Einführung eines Flussolfaktometers zur Reizapplikation (Kobal und Plattig 1978), womit später auch in der Praxis eine objektive Testung des Riechvermögens ermöglicht wurde. Durch die Verwendung des Flussolfaktometers gelang es, die olfaktorischen Stimuli in einen Luftstrom konstanter Luftfeuchte, -temperatur und Flussgeschwindigkeit einzubetten und somit eine gleichzeitige taktile und thermosensible Erregung zu vermeiden.

Die Entwicklung einer geeigneten Ableitetechnik der olfaktorisch evozierten Potenziale mittels eines Elektroenzephalogramms (Finkenzeller 1966, Allison und Goff 1967, Kobal 1981) war Grundlage für die Untersuchung des Riechsinns unter verschiedenen Einflussfaktoren wie dem normalen Alterungsprozess (Doty et al. 1984a, Geissler et al. 1999a, Morgan et al. 1999, Murphy et al. 2000) oder dem Geschlecht (Morgan et al. 1997, Olofsson und Nordin 2004,), chronischen Erkrankungen wie Alzheimer (Peters et al. 2003) oder Parkinson (Doty et al. 1992), psychischen Erkrankungen oder pathologischen Prozessen wie Gehirntumoren (Daniels et al. 2001) und Kopfverletzungen (Geisler et al. 1999b, Fujii et al. 2002). Außerdem ist nachgewiesen, dass auch Aspekte der Reizpräsentation für die Interpretation der OEPs eine Rolle spielen. Hierzu gehören die Reizdauer, die Reizintensität und -qualität, das Interstimulusintervall (ISI) und die Flussrate (Kobal 1981, Morgan et al. 1997, Tateyama et al. 1998, Covington et al. 1999, Lorig 2000).

Zur Einstellung der Grundlinie und der Empfindlichkeit des Elektroenzephalografen muss zunächst eine Eichspannung generiert werden. Zur Eichung werden Rechteckspannungen

verwendet. Um eine korrekte EEG-Kurve zu gewinnen, muss zunächst die Eichspannung richtig aufgezeichnet werden. Anhand dieser Kurve werden die exakten Einstellungen der Filter sowie die Gerätempfindlichkeit geprüft.

Eine weitere Voraussetzung für die Ableitung olfaktorisch evozierter Potenziale ist die Atemtechnik des velopharyngealen Verschlusses, um eine Durchmischung der Atemluft mit der Olfaktometerluft zu vermeiden. Hierbei atmet die Versuchsperson über den Mund so, dass das Gaumensegel angehoben wird und somit der Mund-Rachen gegen den Nasen-Rachen verschlossen wird.

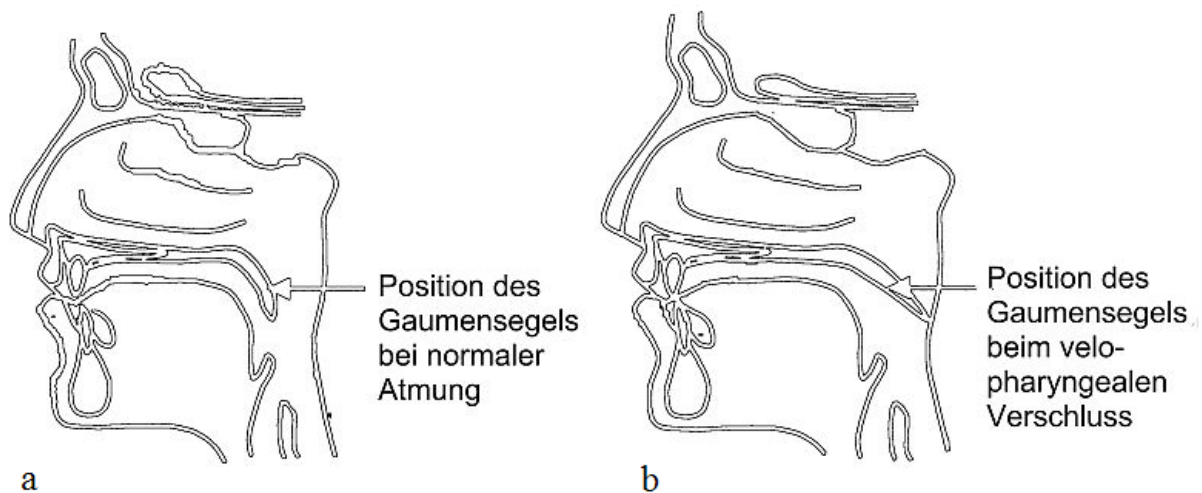


Abb. 1: Position des Gaumensegels bei Normalatmung (a) und velopharyngealem Verschluss (b) nach Thesen und Murphy (2001)

Bei der streng einseitigen Reizmethode strömt die Olfaktometerluft über den Nasenvorhof (Vestibulum nasi) in die Nasenhaupthöhle (Cavum nasi) im Bereich der oberen Nasenmuschel (Concha superior) ein, stößt auf die hintere Nasen-Rachen-Wand und muss aufgrund des velopharyngealen Verschlusses und der verschlossene kontralaterale Nase im gleichen Cavum nasi über die mittlere und untere Nasenmuschel (Conchae media und inferior) zurück- und auf der gereizten Seite wieder aus der Nase herausströmen. In bisherigen Studien über die seitengetrennte Erfassung von OEPs war die nicht gereizte Nasenseite unverschlossen, so dass die einströmende Luft über die andere Nasenseite wieder ausströmen konnte (Kobal et al. 1992, Stuck et al. 2006). In der vorliegenden Studie wurde jedoch die nicht gereizte Nasenseite verschlossen um herauszufinden, ob der Verschluss der nicht gereizten Nasenseite eine Veränderung bei den olfaktorischen und chemosensorischen Potenzialen bewirkt.

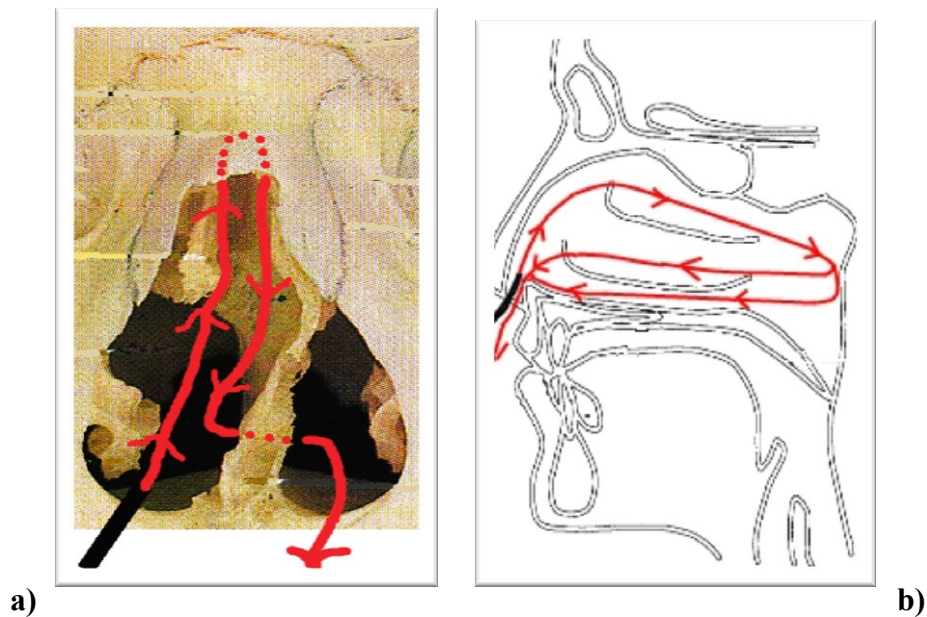


Abb. 2: Weg der Olfaktometerluft **a)** bei der herkömmlichen Reizmethode mit unverschlossener nicht gereizter Nasenseite (modifiziert nach Rohen et al.2002) und **b)** bei Verschluss der nicht gereizten Nasenseite (modifiziert nach Thesen und Murphy 2001)

Eine wichtige Rolle bei der Erforschung des Riechsinnns spielt die seitenbezogene Ableitung der olfaktorisch evozierten Potenziale. Mehrere Studien zeigen, dass auch die Seite, auf der der olfaktorische Reiz dargeboten wird, eine Rolle spielt. So haben Linkshänder eine höhere Sensibilität für olfaktorische Reize, wenn diese auf der linken Nasenseite dargeboten werden und Rechtshänder für Reize auf der rechten Nasenseite (Youngentob et al. 1982). Als Ursache hierfür kommt die Lateralisation des Nervensystems in Betracht (Toulouse und Vaschide 1899).

Bis heute gibt es nur wenige Studien, die sich mit einer seitenabhängigen Reizantwort auf OEPs bei Normalpersonen beschäftigen. Eine im Jahr 1992 von Kobal, Hummel und van Toller veröffentlichte Studie ergab für den olfaktorischen Reizstoff Vanillin in einer Konzentration von 2,06 ppm größere Amplituden und längere Latenzen bei linksseitiger Stimulation, für Schwefelwasserstoff (0,78 ppm), Kohlenstoffdioxid (52%) und Menthol (21,07 ppm) jedoch größere Amplituden sowie längere Latenzen bei rechtsseitiger Stimulation (Kobal et al 1992). Zur Reizapplikation wurden zwei Olfaktometer verwendet und der Luftstrom in beide Nasenhöhlen geleitet, wobei allerdings der weitere mutmaßliche Verlauf der Gasströme nicht beschrieben wurde. Die Reizdauer betrug jeweils 200 ms, das ISI zwischen den Reizen etwa 40 Sekunden und die Flussrate 8,4 l/min. Die Reizung erfolgte in acht Sitzungen, mit jedem der vier Stoffe wurde zweimal gereizt. In jeder Sitzung wurde einer

der Stoffe beiden Nasenseiten in randomisierter Reihenfolge vierzig Mal präsentiert. Zur Aufzeichnung der Reizantwort wurde ein EEG mit einer Frequenz von 250 Hz an den Positionen F_z, C_z, P_z, F₃, F₄, C₃ und C₄ gegen eine Referenzelektrode A₁ am Ohrläppchen abgeleitet, außerdem wurden an der Position F_{p2} die Augenbewegungen erfasst. Es zeigten sich für die olfaktorischen Substanzen Schwefelwasserstoff und Vanillin die größten N1P2-Amplituden an der Position P_z, für die trigeminalen Reizstoffe CO₂ und Menthol an der Position C_z.

Eine weitere Studie von Stuck, Frey, Freiburg, Hörmann, Zahnert und Hummel aus dem Jahr 2006 (Stuck et al. 2006) zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den EEG-Ableitungen nach rechtsseitiger und linksseitiger Stimulation. Berücksichtigt man zusätzlich den Faktor „Geschlecht“ zeigt sich, dass Frauen bei rechtsseitiger Stimulation mit Schwefelwasserstoff und Kohlenstoffdioxid größere P2-Amplituden aufweisen, Männer jedoch bei linksseitiger. Weiterhin ergaben sich für die Gruppe der älteren Probanden im Altersbereich zwischen 56 und 80 Jahren längere Latenzen an der Position C_z bei linksseitiger Stimulation, für die Position C₄ bei rechtsseitiger Stimulation. Für die Gruppe der jungen Probanden im Alter zwischen 18 und 35 konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden. Zur Reizapplikation wurde für diese Studie das Flussolfaktometer OM6b (H. Burghart Elektor- und Feinmechanik GmbH, Wedel, Deutschland) verwendet. Die Reizdauer betrug 200 ms und das ISI 35 Sekunden bei einer Flussrate von 8 l/min. Es wurden jeweils zwei verschiedene Konzentrationen der beiden Reizstoffe appliziert. Mit den höheren Konzentrationen von Schwefelwasserstoff (4 ppm) und Kohlendioxid (60%) wurden beide Nasenseiten gereizt, mit den niedrigeren Konzentrationen 2 ppm Schwefelwasserstoff und 40% Kohlendioxid jeweils nur die linke Nasenseite. Das EEG wurde mit einer Frequenz von 250 Hz an den Positionen C_z, C₃ und C₄ abgeleitet gegen eine Referenzelektrode am Ohrläppchen, die Augenbewegung wurde an F_{p2} aufgezeichnet. Für Kohlenstoffdioxid sowie auch für Schwefelwasserstoff zeigten sich die größten N1P2-Amplituden an der Position C_z.

Bisher gab es jedoch keine Studie, die sich mit einer streng einseitigen Stimulation des Riechepithels auseinandersetzt, die nur durch den Verschluss der nicht gereizten Nasenseite erreicht werden kann. Durch diese Methode wird eine indirekte Mitreizung der ungereizten Nasenseite durch ein retronasales Eintreten der Olfaktometerluft verhindert.

1.1 Anatomie und Funktion der Nase

Die Nase ist unser zentrales Organ für die Wahrnehmung von Gerüchen. Es existiert eine Vielzahl von Klassifizierungssystemen für Gerüche. Wissenschaftler versuchen seit Jahrzehnten, Geruchssysteme eindeutig zu definieren. Anfang des 20. Jahrhunderts definierte der Psychologe Hans Henning sechs Geruchsklassen (blumig, faulig, fruchtig, würzig, brenzlich und harzig), die an den Ecken eines dreieckigen Prismas angeordnet waren, das einen Geruchsraum aufspannt. So sollten sich alle beliebigen Düfte durch Lage in den Flächen oder auf den Kanten des Prismas definieren lassen (Henning 1916).

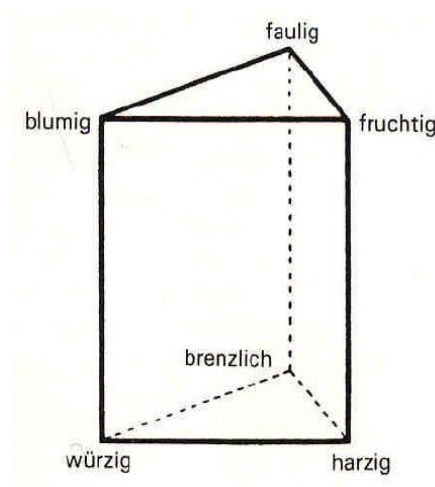


Abb. 3: Geruchsprisma nach Henning (1916)

Ein weiteres Klassifikationssystem, das im Gegensatz zum System von Henning noch heute Bedeutung besitzt, stammt von John E. Amoore, der in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts sieben Duftklassen oder Primärgerüche definierte: blumig (Rosen), minzartig (Pfefferminze), ätherisch (Birnen), moschusartig (Moschus), kampferartig (Eukalyptus), schweißig (Schweiß) und faulig (faule Eier) (Amoore 1964, Amoore et al. 1964).

Das Riechen hat Einfluss auf unsere Lebensqualität, was uns oft erst bewusst wird, wenn unser Riechsinn z.B. im Rahmen einer Erkrankung beeinträchtigt ist. Außerdem warnt uns unser Riechsinn vor Gefahren wie verdorbenen Lebensmitteln, Feuer oder Giftstoffen und hat Einfluss auf den Geschmack von Speisen, den wir in seiner Vielfalt ohne den Riechsinn nicht wahrnehmen könnten. Außer der Geruchswahrnehmung dient die Nase außerdem noch der Reinigung, der Erwärmung und Anfeuchtung der Atemluft, sowie der Regulation des Atemstroms. Die Nasenhaupt- und -nebenhöhlen wirken beim Sprechen und Singen als

Resonanzraum. Die Nase hat über die Sekretion von leukozytären Mediatoren und Immunglobulinen im Schleimfilm, bakteriellen Enzymen wie Lysozym und Laktoflavin, induzierbares Stickstoffmonoxid sowie durch die unspezifische Detoxikation von Gasen durch Cytochrom P-450, Superoxiddismutase und Gluthationperoxidase auch eine Abwehrfunktion.

Anatomisch gesehen gehört die Nase zu den oberen und äußeren Luftwegen. Man unterscheidet bei der menschlichen Nase Nasenwurzel (Nasion), Nasenrücken und Nasenspitze, sowie die seitlichen Nasenflügel (Alae nasi). Der Nasenrücken wird vom Nasenbein (Os nasale) und von knorpeligen Anteilen gebildet, die Spitze besteht hauptsächlich aus Knorpel. Das knöcherne Nasenskelett wird im vorderen Bereich der äußeren Nase durch Nasenknorpel ergänzt: Knorpel der Nasenscheidewand (Cartilago septi nasi), der große Nasenflügelknorpel (Cartilago alaris major), der die äußere Nasenöffnung umgrenzt, und kleine Nasenflügelknorpel (Cartilagine alares minor). Durch das Knorpelskelett wird die Bruchgefahr der Nase wesentlich verringert.

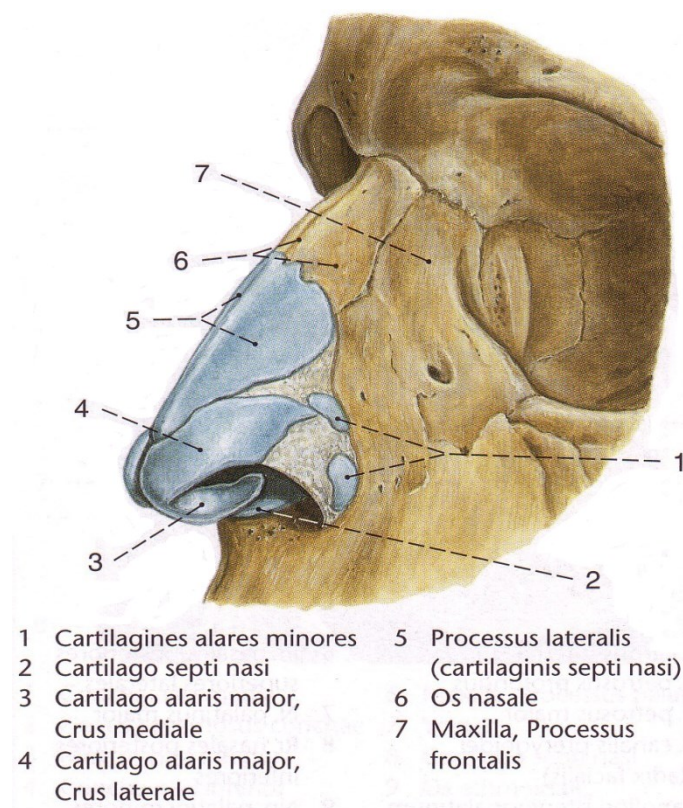


Abb. 4: knöcherne und knorpelige Anteile der äußeren Nase nach Lippert (2003)

Die Nasenlöcher (Nares) führen in das Innere der Nase, jeweils zuerst in den Nasenvorhof (Vestibulum nasi), der noch von behaarter äußerer Haut ausgekleidet ist, und dann in die Nasenhöhle (Cavitas nasi). Die Nasenhöhle ähnelt im Frontalschnitt einem spitzwinkligen Dreieck, dessen Boden vom knöchernen Gaumen (Palatum osseum) mit 12 – 15 mm Breite und dessen Spitze von der nur 2 – 3 mm breiten Siebplatte (Lamina cribrosa) gebildet wird. Die Nasenhöhle ist durch die knöcherne Nasenscheidewand (Septum nasi osseum), die durch Pflugscharbein (Vomer) und vertikale Platte des Siebbeins (Lamina perpendicularis) gebildet wird, in zwei getrennte Abteilungen gegliedert. Linkes und rechtes Cavum nasi sind jeweils durch die drei knöchern gestützten Nasenmuscheln untergliedert. Die oberen beiden sind Teil des Siebbeins, die untere ist ein eigenständiger Knochen. Zwischen den Nasenmuscheln liegen drei Nasengänge. Die Nasenhöhle öffnet sich nach hinten mit den Choanen in den Rachenraum.

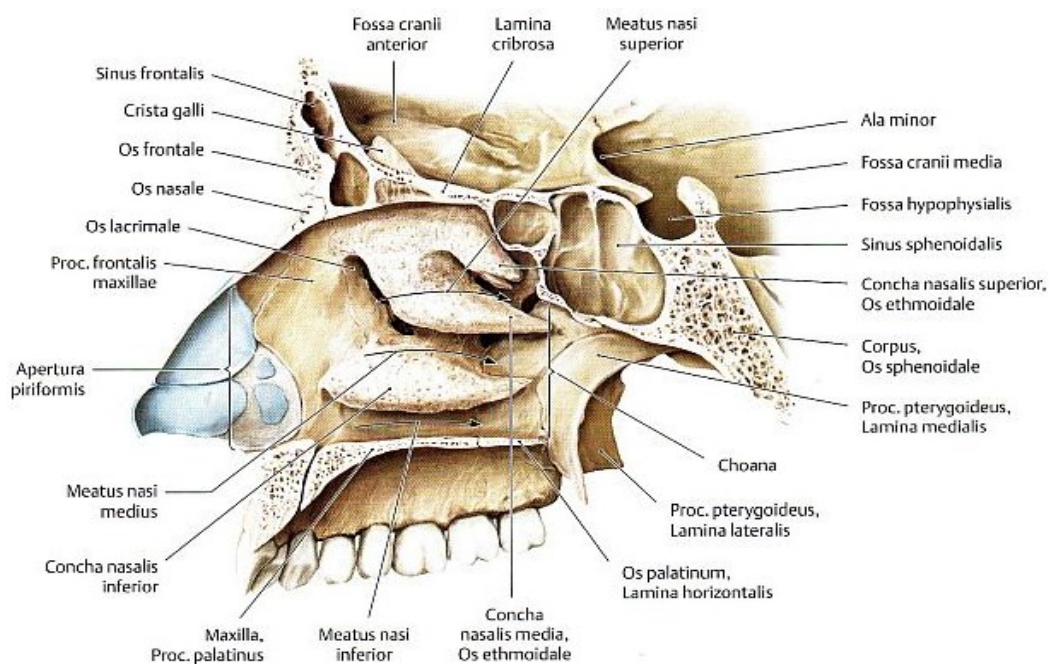


Abb. 5: laterale Wand der Nasenhöhle – Aufbau nach Schünke et al. (2006)

Die Nasenhöhle ist von einer Schleimhaut ausgekleidet. Man unterscheidet drei Bereiche:

a) Regio cutanea

In der Regio cutanea befinden sich besonders viele dicken Haare, die Vibrissen, sowie zahlreiche Talgdrüsen und apokrine Knäueldrüsen. Das Epithel der äußeren Haut verliert im

hinteren Teil des Vestibulums nasi seine Hornschicht und geht in das respiratorische Epithel über.

a) Regio respiratoria

Die respiratorische Schleimhaut nimmt den größten Teil der Nasenhöhle ein und ist charakterisiert durch mehrreihiges Flimmerepithel mit Becherzellen und deutlicher Basalmembran. Sie ist straff am Knochen befestigt und beherbergt die Nasendrüsen (Glandulae nasales) sowie Venengeflechte (Plexus cavernosus conchae). Die Innervation erfolgt durch den Nervus trigeminus (V. Hirnnerv). Äste des Nervus ophthalmicus (V_1) versorgen den vorderen Teil der Nasenhöhle, Äste des Nervus maxillaris (V_2) den mittleren und hinteren Teil.

b) Regio olfactoria

Die Riechschleimhaut umfasst etwa $2,5 \text{ cm}^2$ im Recessus sphenothmoidalis. Sie ist durch ein $60 \text{ }\mu\text{m}$ hohes mehrreihiges Epithel mit drei Zelltypen gekennzeichnet. Die Riechzellen sind primäre Sinneszellen. Ihre Lebensdauer beträgt nur etwa 60 Tage, dann werden sie durch neue ersetzt (Lippert 2003). Dennoch nimmt ihre Zahl im Laufe des Lebens ab. Außerdem erstrecken sich über die gesamte Höhe des Epithels Stützzellen. Die kleinen kugeligen Basalzellen dienen vermutlich dem Ersatz der Riech- und Stützzellen. Ferner sind für die Riechschleimhaut seröse Riechdrüsen (Glandulae olfactoriae) charakteristisch. Im wässrigen Sekret dieser Drüsen können vermutlich Duftstoffe gelöst und wieder weggespült werden.

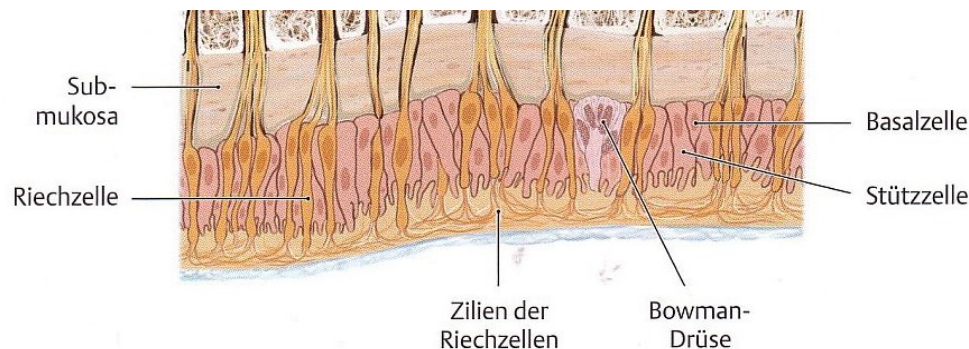


Abb. 6: Histologie der Regio olfactoria der Nasenschleimhaut nach Schünke et al. (2006)

1.2 Physiologische und biochemische Grundlagen des Riechens

Bei der Inspiration trifft die Atemluft von schräg unten auf den Naseneingang, das Nasenloch (Naris). Die Luft liegt hier als laminäre Strömung vor. Dann passiert die Luft den Bereich der Nasenklappen zwischen Nasenvorhof (Vestibulum nasi) und Nasenhaupthöhle als Region des geringsten Querschnitts. Nach Überwindung dieser Engstelle wird der Querschnitt wieder größer, sodass die laminäre Strömung der Atemluft in eine turbulente übergeht. Dies bringt eine Verlangsamung der Flussgeschwindigkeit mit sich und erlaubt somit einen intensiveren Kontakt der Atemluft mit der Nasenschleimhaut. Auf diese Weise werden Voraussetzungen für Funktionen der Nase wie Anfeuchtung, Erwärmung und Reinigung der Atemluft geschaffen (Probst et al. 2004). Selbstverständlich liegt hier auch die Voraussetzung für die Wahrnehmung von Gerüchen. Während des normalen ruhigen Atmens beträgt der Gesamtflussanteil in der olfaktorischen Region lediglich 5 – 14 % und wird von nur ca. 2% der in der Luft enthaltenen Duftstoffe erreicht. Dadurch werden Partikel, die einen starken Luftstrom zum Transport benötigen an der olfaktorischen Region vorbei geleitet und somit die sensiblen olfaktorischen Nervenfasern geschützt. Außerdem haben die Geruchsstoffe eine bessere Diffusionsmöglichkeit (Kelly et al. 2000). Erst durch bewusstes Schnüffeln werden größere Mengen Riechstoffe in die oberen Nasenabschnitte verwirbelt (Sobel et al. 1998).

Säugetiere, so auch der Mensch, nehmen Duftstoffe über das olfaktorische Epithel wahr. Duftstoffe sind meist organische Verbindungen, die so klein sind, dass sie als Dampf in die Nase steigen. Adäquater Reiz für die rasch adaptierenden Sensoren, die vorwiegend Reizänderungen (nicht Reizintensitäten) wahrnehmen (Differentialfühler), sind gasförmige hydro- und lipophile Stoffe. Beim Schnuppern erreichen die Duftstoffe vom Naseneingang her die Regio olfactoria der Nase, unser Hauptriechepithel, beim Schlucken und Ausatmen hingegen über den Nasen-Rachen-Raum (gustatorisches Riechen). Duftstoffe werden in der Schleimhaut der Regio olfactoria gelöst und liegen an den Rezeptoren in flüssiger Phase vor. Der Geruch eines Stoffes hängt nicht nur von der Form des Duftstoffmoleküls, sondern auch von den Wechselwirkungen ab, die durch die Bindung an eine spezifische Oberfläche entstehen. Diese Rezeptorproteine sitzen auf den Zilien der Nervenzellen. Es hat sich gezeigt, dass Duftstoffe mit ähnlich geformten Molekülen sehr verschieden und chemisch unterschiedliche Duftstoffe ähnlich riechen können (Malnic et al. 1999). Die Rezeptoren sind nicht gleichmäßig über Nasen- und Rachenraum verteilt. Der am hinteren Nasendach gelegene Teil der Nasenschleimhaut, die Regio olfactoria, beherbergt die meisten primären

sensorischen Neuronen des Riechsystems. Außerdem findet man Geruchsrezeptoren an der oberen Nasenmuschel, den oberen Teil der mittleren Nasenmuschel, am Septum sowie im Rachenraum. Die olfaktorisch sensorischen Neurone sind bipolare Neurone mit einem Dendriten. Die Dendriten enden distal mit fünf bis zwanzig sehr feinen, unbeweglichen Zilien in einer dünnen mukösen Schicht an der Oberfläche des Riechepithels.

Auf molekularer Ebene geschieht Folgendes:

Durch die Bindung eines Duftmoleküls an spezifische Rezeptorproteine (Odor Binding Proteins) auf den Zilien der Nervenzellen werden biochemische Prozesse ausgelöst. Wie auch in anderen Bereichen der Signaltransduktion spielen beim Riechvorgang G-Proteine und Typ-III-Rezeptoren (G-Protein-gekoppelte Rezeptoren) eine Rolle. Typ-III-Rezeptoren bestehen aus sieben Transmembranhelices. Bindet ein Ligand, erfolgt eine Konformationsänderung des Rezeptors. In den olfaktorischen Zilien existiert ein G-Protein (G_{olf}), das nur dort vorkommt (Reed 1992). Die Konformationsänderung des Rezeptors führt zur Aktivierung dieses G-Proteins. Das G-Protein besteht aus einer α -, einer β - und einer γ -Untereinheit. Die α -Untereinheit hält in inaktiver Form des G-Proteins GDP gebunden; bei Aktivierung des G-Proteins wird GDP freigesetzt und die α -Untereinheit bindet stattdessen GTP. Nun löst sich das G-Protein von seinem Rezeptor und dissoziiert in eine α -Untereinheit, an die GTP gebunden ist, und in eine $\beta\gamma$ -Untereinheit. Die aktive α -Untereinheit ist nun frei und aktiviert ihrerseits eine spezifische Adenylatcyclase. Diese stellt aus ATP nach Pyrophosphatabspaltung einen Second Messenger her, das zyklische AMP (cAMP), die cAMP-Konzentration in der Zelle steigt. Dieser Konzentrationsanstieg führt wiederum zur Aktivierung eines unspezifischen Kationenkanals, wodurch Calciumionen und andere Kationen in die Zelle einströmen und ein Aktionspotenzial auslösen.

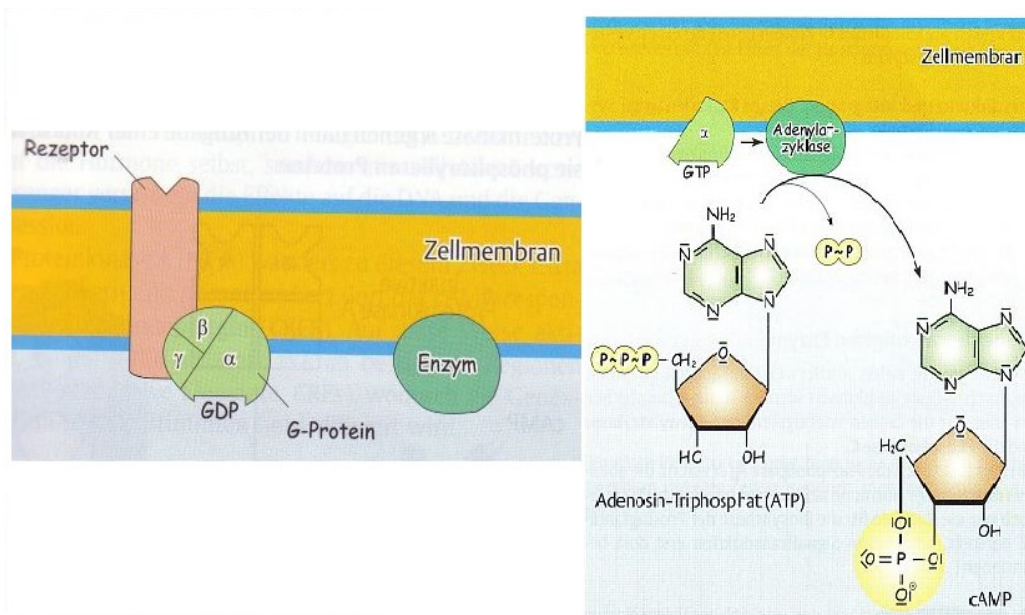


Abb. 7: cAMP-Herstellung nach Horn et al. (2002)

Bei einigen Wirbeltieren wie z.B. Hummer (Fadool und Ache 1992, Boekhoff et al. 1994), Katzenfisch (Bruch und Treter 1990, Restrepo et al. 1990, Miyamoto et al. 1992) und Ratte (Boekhoff et al. 1990, Breer et al. 1990) existiert ein weiterer Weg der Signaltransduktion. Substanzen wie Aldehyde und Amine werden bei ihnen über den IP_3 -Weg vermittelt. Ein Duftstoffmolekül bindet an seinen spezifischen Rezeptor in der Zellmembran und es wird auch hier ein G_{olf} -Protein aktiviert. Dieses aktiviert wiederum das Enzym Phospholipase C, welches Phosphatidylinositoldiphosphat (PIP_2) in Inositoltriphosphat (IP_3) und Diazylglycerin (DAG) bewirkt. IP_3 diffundiert ins Zytosol und setzt Calciumionen aus dem Endoplasmatischen Retikulum frei. Diese aktivieren zusammen mit DAG die Proteinkinase C, welche über die Phosphorylierung von Proteinen zelluläre Hormoneffekte vermittelt. Für den Menschen konnte dieser Weg der Signaltransduktion bisher nicht nachgewiesen werden.

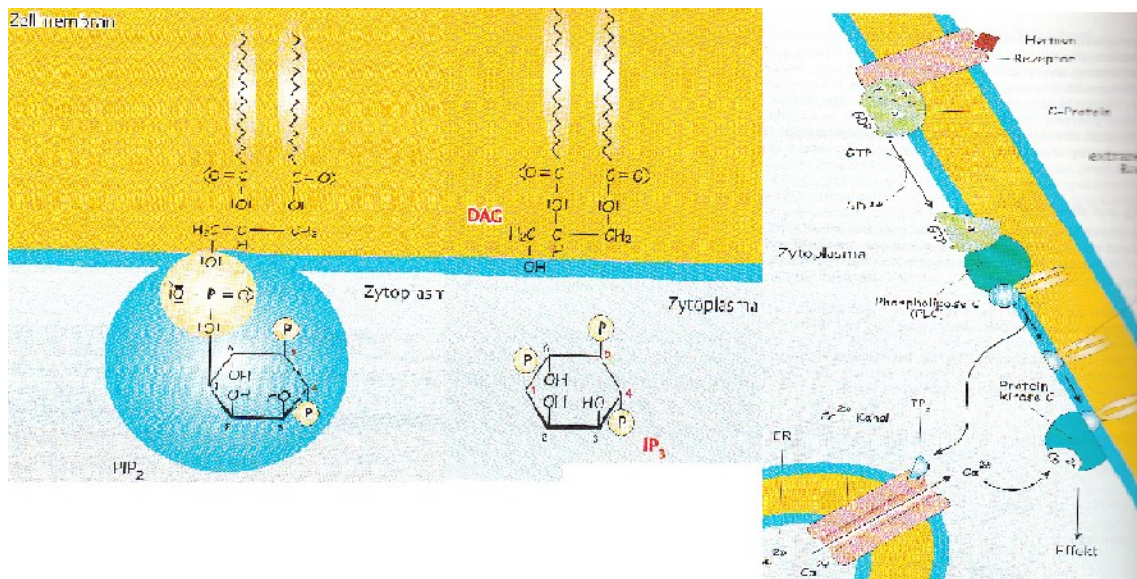


Abb. 8: IP₃-Signalweg nach Horn et al. (2002)

Fast jeder Duftstoff aktiviert mehrere Rezeptoren, die Gerüche werden über einen kombinatorischen Mechanismus entschlüsselt. Bisher ist es gelungen einige tausend olfaktorische Rezeptorzellen zu identifizieren (Snyder et al. 1988). Der Mensch hingegen besitzt nur etwa 350 – 400 verschiedene aktive Geruchsrezeptortypen (Malnic 2004, Niimura und Nei 2005). Mit dieser begrenzten Anzahl kann er etwa 10.000 verschiedene Duftstoffmoleküle wahrnehmen (Buck und Axel 1991). Beim Menschen wird diese Zahl von Geruchsrezeptoren durch etwa 640 olfaktorische Rezeptorgene (OR-Gene) kodiert (Albrecht und Wiesmann 2006), wovon etwa 60% Pseudogene sind (Gilad et al. 2003). Die Genfamilie, die Geruchsrezeptoren codiert, macht etwa ein Prozent des menschlichen Genoms aus und ist eine der größten humanen Genfamilien (Buck und Axel 1991).

Ein Duftstoffmolekül aktiviert nicht nur einen spezifischen Rezeptor, sondern mit seiner funktionellen Gruppe eine große Anzahl von Rezeptortypen mit unterschiedlicher Affinität. Umgekehrt kann ein Rezeptor von den funktionellen Gruppen verschiedener Duftstoffe aktiviert werden. So ergibt sich das für einen Duftstoff charakteristische Intensitätsmuster (Malnic 1999) und es können mit wenigen Rezeptoren eine große Anzahl von Duftstoffen unterschieden werden.

Die meisten Duftstoffe bewirken – zumindest in höheren Konzentrationen – jedoch auch eine chemosensible Aktivierung (Kobal und Hummel 1988). Ein trigeminal stimulierender Geruch reizt die freien Nervenendigungen in der Regio respiratoria. Große Bedeutung hinsichtlich der

Intensität trigeminaler Stimuli hat deren Lipidlöslichkeit, welche grundlegend für das Erreichen der freien Nervenendigungen ist (Cometto-Muniz et al. 1987).

Die intraepithelial gelegenen trigeminalen Fasern verlaufen parallel entlang der Basalmembran. Hiervon ausgehend verzweigen sie sich zu Fortsätzen in Richtung der Epitheloberfläche. Diese erreichen als freie Nervenendungen einige Millimeter unterhalb der Oberfläche den Bereich der Tight Junctions (Finger et al. 1990). Bei Tight Junctions handelt es sich um schmale Bänder aus Membranproteinen, die mit den Nachbarzellen in enger Verbindung stehen, somit den Zellzwischenraum verschließen und eine Diffusionsbarriere bilden. Im Gegensatz zu den olfaktorischen Rezeptoren haben sie keinen direkten Kontakt zur Außenwelt. Innerhalb des Epithels besteht eine direkte Nachbarschaft der trigeminalen Fasern zu olfaktorischen Rezeptorzellen, Stütz- und Basalzellen, aber auch zu Drüsen und Blutgefäßen (Finger und Böttger 1993). In weiteren Studien fanden sich sogar trigeminale Kollaterale sowohl im Nervus olfactorius als auch im Bulbus olfactorius (Schaefer et al. 2002). Dieses Innervationsmuster stellt die anatomische Grundlage für die enge physiologische Interaktion zwischen olfaktorischem und chemosensiblen System dar (Gartz 2009).

Die Erregungen der freien Nervenendungen werden von nichtmyelinisierten C-Fasern und myelinisierten A-delta-Fasern fortgeleitet (Anton et al. 1991).

Auf Grundlage einer Vielzahl von Studien sind noch weitere trigeminal bedeutsame Rezeptoren bekannt. Hierzu zählen GABA- (Durkin et al. 1999, Bonino et al. 1999), Glutamat- (Gu und Huang 1994), Interleukin- (Jelaso et al. 1998), Acetylcholin- (Liu et al. 1993) und Prolactinrezeptoren (Royster et al. 1995). Neuste Studien zeigen noch weitere Typen von Rezeptoren für chemosensorisch-trigeminal vermittelte Reize: Purinrezeptoren (Spehr 2004), säuresensible Ionenkanäle (ASIC) (Ichikawa und Sugimoto 2002) und der Nicotin-Acetylcholin-Rezeptor (Alimohammadi und Silver 2000).

1.3 Das olfaktorische System

Das olfaktorische System besteht aus drei Hauptteilen:

- a) Den olfaktorischen Rezeptorzellen und den Fila olfactoria, sowie den Bulbus olfactorius. Von den in der Regio olfactoria lokalisierten Rezeptorzellen ziehen die Fila olfactoria durch die Lamina cribrosa zum Bulbus olfactorius.

- b) Dem Tractus olfactorius und dem primären olfaktorischen Kortex. Über den Tractus olfactorius ist der Bulbus olfactorius mit dem primären olfaktorischen Kortex verbunden. Dieser setzt sich aus dem entorhinalen Kortex, der Amygdala mit der Regio periamygdalaris, dem piriformen Kortex und dem Tuberculum olfactorium zusammen.
- c) Den sekundär olfaktorischen Arealen. Dies sind Gebiete, welche Projektionen vom primär olfaktorischen Kortex erhalten. Hierzu gehören der Hippocampus, der orbitofrontale Kortex, Thalamus und Hypothalamus, das Septum pellucidum und der Gyrus cinguli.

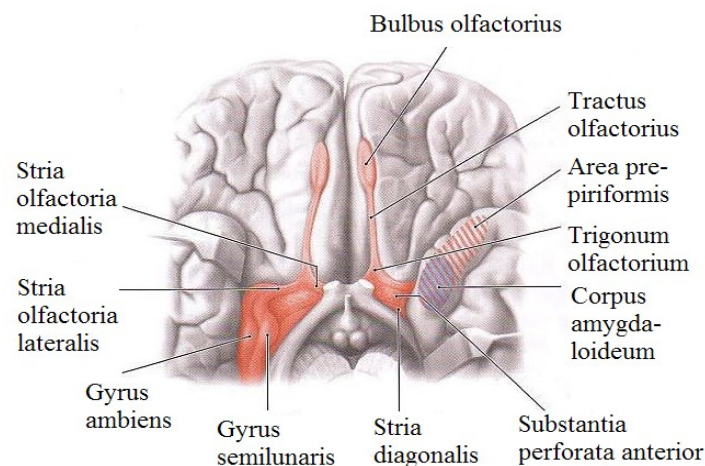


Abb. 9: rhinenzephal Strukturen von unten gesehen nach Schünke et al. (2006)

1.3.1 Olfaktorische Rezeptorzellen

Die Riechzellen sind die einzigen sensorischen Neurone des menschlichen Körpers, die direkt der äußeren Umwelt ausgesetzt sind (Weismann et al. 2001). Sie befinden sich in der Riechschleimhaut der Regio olfactoria der Nase im Bereich der oberen Nasenmuschel sowie der jeweiligen gegenüberliegenden Seite des Nasenseptums. In der Regio olfactoria sind 10^7 olfaktorische Rezeptorzellen konzentriert (Schünke et al. 2006).

Die Riechzellen sind primäre, bipolare Sinneszellen, welche das 1. Neuron der Riechbahn darstellen. Sie besitzen zur Epitheloberfläche hin Zilien, in denen die olfaktorischen Rezeptorproteine liegen. Die Zilien ragen in den Riechschleim hinein, der von den Bowmanschen Drüsen gebildet wird. Am basalen Pol jeder Riechzelle durchbricht ein nach zentral ziehender Fortsatz (Axon) die Basalmembran. In ihrer Gesamtheit bilden diese Axone

die marklosen Nn. olfactorii, welche durch die Lamina cribrosa des Siebbeins ziehen und im Bulbus olfactorius oberhalb der Lamina cribrosa enden.

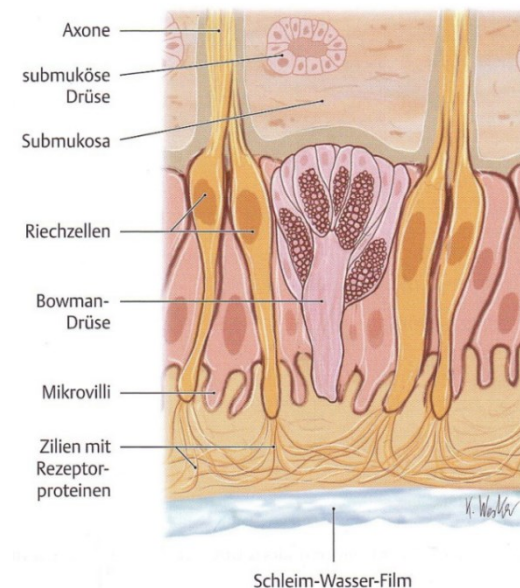


Abb. 10: olfaktorische Rezeptorzellen der Riechschleimhaut nach Schünke et al. (2006)

Bindet ein Geruchsmolekül an ein spezifisches, von der Riechsinneszelle exprimiertes Rezeptorprotein, wird die Sinneszelle über eine Second-Messenger-Kaskade depolarisiert.

1.3.2 Das vomeronasale Organ (VNO)

Neben den Riechsinneszellen existiert im Bereich der Nasenhöhlen noch eine weitere anatomische Struktur: ein Komplex aus Ductus vomeronasalis, assoziierten Drüsen, Vena vomeronasales, N. vomeronasalis und akzessorischen Bulbus olfactorius. Dieser Komplex wird als vomeronasales Organ bezeichnet (Smith und Bhatnagar 2000, Knecht et al. 2003).

Erste Hinweise auf die Existenz eines vomeronasalen Organs beim Menschen stammen aus dem Jahr 1703. Bei einem Soldaten mit einer Gesichtswunde entdeckte der holländische Chirurg Ruysch den Ductus vomeronasalis (VND) (Ruysch 1703). Dieser stellt eine beim Menschen 0,2 – 2 mm im Durchmesser betragende Vertiefung in der Septumschleimhaut im vorderen Septumdrittel dar, die mit Rezeptorzellen ausgekleidet ist. Nach seinem Erstbeschreiber wird das vomeronasale Organ auch als Jacobson'sches Organ bezeichnet (Bhatnagar und Reid 1996, Trotier und Døving 1998, Bhatnager und Smith 2003). Der dänische Anatom Jacobson untersuchte das vomeronasale Organ bei zahlreichen Säugetieren,

jedoch nie beim Menschen. Bei den meisten Säugetieren wird die Partnerwahl über Pheromone, die im vomeronasalen System wahrgenommen werden, vermittelt (Karlson und Lüscher 1959, Beauchamp et al. 1976, Meredith 2001).

Beim Menschen entwickelt sich das vomeronasale Organ während der Frühschwangerschaft und hat beim Embryo eine ähnliche Struktur wie bei anderen Säugetieren. Der vomeronasale Nerv, der den Ductus vomeronasalis mit dem akzessorischen Bulbus olfactorius verbindet, bildet sich jedoch zwischen der 14. und 28. Schwangerschaftswoche zurück (Nakashima et al. 1985, Kjaer und Hansen 1996). Die Frage nach der Funktion des vomeronasalen Organs beim Menschen ist deshalb - wie auch seine zentrale Verschaltung - bisher noch ungeklärt.

Die Angaben zur Häufigkeit des Vorkommens des Ductus vomeronasalis beim Menschen schwanken zwischen 66% und 100% (Garcia-Velasco, Mondragon 1991, Moran et al. 1991, Trotier et al. 2000, Knecht et al. 2001, Witt et al. 2002).

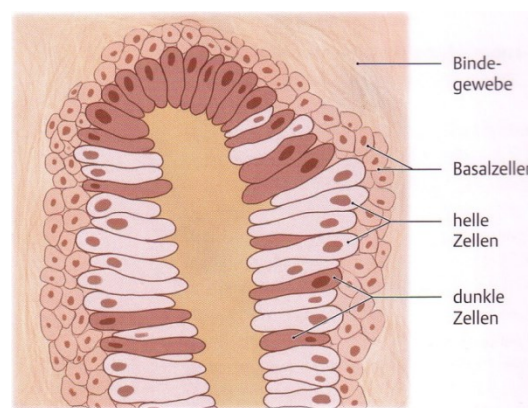


Abb. 11: vomeronasales Organ nach Schünke et al. (2006)

1.3.3 Bulbus olfactorius

Die beiden Bulbi olfactorii liegen am rostralen Teil der Riechbahn in von der Lamina cribrosa gebildeten Einbuchtungen. Bei jungen Erwachsenen haben sie ein Volumen von 45 – 55 mm³ (Bhatnagar et al. 1987). Entwicklungsgeschichtlich handelt es sich beim Bulbus olfactorius um eine Ausstülpung des Paläokortex.

Verschiedene Duftstoffe führen zur Aktivierung unterschiedlicher Regionen im Bulbus olfactorius. Ein Bezug zu perzeptiblen oder chemischen Ähnlichkeiten konnte jedoch bisher nicht hergestellt werden.

Am Bulbus olfactorius ist ein sechsschichtiger Aufbau zu erkennen. Von oberflächlich nach zentral ist er in die Schichten Stratum fibrosum externum, Stratum glomerulosum, Stratum

plexiforme externum, Stratum mitrale, Stratum plexiforme internum und Stratum granulosum gegliedert. Die oberflächliche Schicht ist das Stratum fibrosum externum. Dort verlaufen die marklosen Nervenfasern der Riechsinneszellen. Diese stellen die Hauptafferenzen des Bulbus olfactorius dar. Efferenzen erhält der Bulbus olfactorius aus verschiedenen allokortikalen Kerngebieten.

Die pyramidenförmigen Mitralzellen und die Büschelzellen bilden apikale Dendriten, an denen die Axone von tausenden primären Sinneszellen Synapsen ausbilden. Das Rezeptoraxon, die Spitzendendriten der Mitralzellen und die Dendriten der Periglomerularzellen treten im olfaktorischen Glomerulus in Kontakt und werden als synaptische Triaden bezeichnet. Dabei liegt eine ausgeprägte Topie vor: Axone von Sinneszellen mit gleichem Rezeptorprotein bilden mit nur einer oder nur wenigen Mitralzellen Glomeruli. Der Mensch besitzt in jedem Bulbus olfactorius etwa 8000 olfaktorische Glomeruli und 40.000 Mitralzellen (Meisami et al. 1998). Die Glomeruli olfactorii bilden das Stratum glomerulosum, die zweite Schicht des Bulbus olfactorius.

Aus der dritten Schicht des Bulbus olfactorius, dem Stratum plexiforme externum, wirken Interneurone modulierend auf die Synapsen ein, weiterhin auch die Periglomerularzellen. Sie haben eine inhibitorische Wirkung und hemmen somit die Aktivität der Mitralzellen. Dadurch werden weniger Sinneseindrücke nach zentral gemeldet. Durch solche Hemmprozesse soll die Kontrastbildung gefördert werden, was der exakteren Geruchswahrnehmung dient.

Im Stratum plexiforme externum sind als weiterer Zelltyp die Büschelzellen lokalisiert. Auch bei diesen Zellen handelt es sich wie bei den Mitralzellen um Projektionsneurone.

Unter dieser Schicht befinden sich als vierte Schicht die Zellkörper der Mitralzellen, das Stratum mitrale.

Im Stratum plexiforme internum befinden sich die Vertikal- und die Horizontalzellen. Beide stehen über Axonkollaterale der Mitralzellen in Verbindung und projizieren wie die Mitralzellen efferent in den Tractus olfactorius und von dort aus in die Regio retrobulbaris.

Im Stratum granulosum, der sechsten und zentralsten Schicht des Bulbus olfactorius, liegen Körnerzellen, Golgizellen und Blanezellen. Körner- und Golgizellen erhalten Afferenzen von Mitralzellen und den Körnerzellaxonkollateralen des Stratum plexiforme externum. Die Blanezellen hemmen die inneren Körnerzellen und bilden Efferenzen zum Tractus olfactorius. Außerdem erhalten sie selbst retrograd Informationen von retrobulbären und allokortikalen Zentren.

Die Axone der hier aufgeführten Zelltypen bilden den Tractus olfactorius, welcher die nun vorverarbeiteten Geruchsinformationen in Richtung des olfaktorischen Kortex‘ weiterleitet.

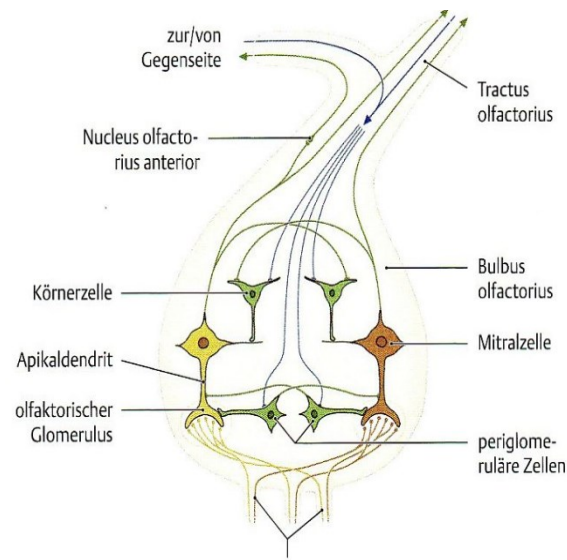


Abb. 12: Aufbau des Bulbus olfactorius nach Schünke et al. (2006)

1.3.4 Tractus olfactorius und primärer olfaktorischer Kortex

Die postsynaptischen Axone der Mitralzellen verlassen den Bulbus olfactorius über den Tractus olfactorius lateralis. Beim Menschen verläuft dieser durch den Pedunculus olfactorius und erreicht von dort den posterioren Anteil der Orbita nahen Oberfläche des Vorderhirns. Ein medialer Tractus olfactorius wurde nur bei einigen Nichtsäugern gefunden und existiert nicht beim Menschen (Price 1990). Der laterale Tractus olfactorius zieht entlang des Sulcus olfactorius zur Substantia perforata anterior. Ein Teil der Fasern kreuzt in der Commissura anterior auf die Gegenseite (Doty et al. 1997). Vor der Substantia perforata anterior teilt sich der Tractus olfactorius im Trigonum olfactorium in drei Striae. Die Axone der Stria olfactoria lateralis ziehen nach lateral um die Fissura silvii herum zu den Riechzentren im Corpus amygdaloideum, Gyrus semilunaris und Gyrus ambiens. Die Stria olfactoria medialis zieht bogenförmig nach oben in die Septumregion, die einen Teil des limbischen Systems darstellt. Die Stria olfactoria intermedialis zieht bis zur Substantia perforata anterior und endet am Tuberculum olfactorium.

Zum primären olfaktorischen Kortex (POC) werden alle Bereiche gezählt, welche Projektionen vom Tractus olfactorius erhalten. Demzufolge besteht der primäre olfaktorische Kortex aus folgenden Strukturen: dem Tuberculum olfactorium, dem Nucleus corticalis anterior der Amygdala, einem kleinen anteromedialen Teil des entorhinalen Kortex und dem piriformen Kortex. Keine der drei Striae olfactoriae zieht über den Thalamus. Damit ist das olfaktorische System das einzige sensorische System, das nicht primär über eine Umschaltung im Thalamus zum Kortex gelangt (Schünke et al. 2006).

Den piriformen Kortex (Brodmann-Area 28) betrachtet man als primäre Riechrinde im engeren Sinne, da hier eine große Anzahl der Neurone von Mitral- und Büschelzellen des Bulbus olfactorius endet. Hier liegt auch das 3. Neuron der Riechbahn.

Zum größten Teil gehören die Bereiche des POC zum phylogenetisch alten Teil des Großhirns, dem Paläokortex. Der Paläokortex scheint dünner und weniger komplex, da er nicht den typischen sechsschichtigen Aufbau des Neokortex aufweist, sondern nur aus drei Schichten besteht. Bis jetzt ist es nicht gelungen eine Topik im POC nachzuweisen.

1.3.5 Sekundärer olfaktorischer Kortex

Das olfaktorische System ist weit über den primären olfaktorischen Kortex hinaus mit anderen Hirnarealen wie z.B. Hippocampus, dem orbitofrontalem Kortex, dem Septum und dem Gyrus cinguli verschaltet, sodass es nach Geruchsreizen zu komplexen Verhaltensreaktionen kommen kann. So lösen z.B. üble Gerüche einen Brechreiz aus, wohingegen uns bei Appetit anregenden Gerüchen „das Wasser im Mund zusammenläuft“.

Verschaltungen bestehen z.B. mit dem Hippocampus, dem orbitofrontalen Kortex, dem Septum und dem Gyrus cinguli. Die Verarbeitung der Empfindungen geschieht vermutlich über den Hypothalamus und das Limbische System. Dabei stellen das mediale Vorderhirnbündel sowie die Striae medullares thalami die Hauptverbindungen dar. Das mediale Vorderhirnbündel gibt Axone zu folgenden Strukturen ab: hypothalamische Kerne, Formatio reticularis, Nuclei salvatorii und Nucleus dorsalis n. vagi. Die in den Striae medullares thalami verlaufenden Axone enden in den Nuclei habenulae. Auch diese Bahn zieht anschließend in den Hirnstamm weiter, um so die Speichelsekretion nach Geruchsreizen anzuregen.

Eine weitere Verbindung zum Neokortex verläuft über Thalamus und basales Vorderhirn. Im orbitofrontalen Kortex werden Riecheindrücke analysiert.

1.4 Das trigeminale System

Das trigeminale System innerviert somatosensibel die Mund- und Nasenschleimhaut und dient dort der Wahrnehmung von Temperatur-, Schmerz- und Berührungsreizen. Die trigeminale Bahn ist eng mit der olfaktorischen Bahn verknüpft (Cain 1974, Cain und Murphy 1980, Hummel und Livermore 2002) und wesentlich an der Wahrnehmung von Gerüchen

beteiligt. Das trigeminale System ist dafür verantwortlich, dass ein Geruch als stechend, beißend, prickelnd oder brennend empfunden wird.

Das trigeminale System besteht aus vier Hauptteilen:

- a) Dem Nervus trigeminus (V. Hirnnerv) und dem Ganglion trigeminale. Der Nervus trigeminus hat sowohl sensible als auch motorische Anteile (Trepel 1999). Die Verschaltung erfolgt im Ganglion trigeminale.
- b) Den trigeminalen Kernen im Hirnstamm. Dort erfolgt die Verschaltung auf das 2. Neuron.
- c) Dem 3. Neuron, welches im Nucleus ventralis posterior des Thalamus liegt.
- d) Dem somatosensorischen Kortex. Dieser besteht aus den primären somatosensorischen Arealen im Gyrus cinguli und den somatosensorischen Assoziationsarealen.

1.4.1 Nervus trigeminus und Ganglion trigeminale

Grundlegend wird der N. trigeminus den Branchialnerven zugeordnet. Er hat sensible und motorische Anteile, ähnelt also in seiner Zusammensetzung der dorsalen Wurzel der Spinalnerven. Der Ramus ophthalmicus (V_1), der für die Innervation von Augenpartie und Nasenrücken zuständig ist, enthält ausschließlich sensible Fasern. Der Ramus maxillaris (V_2) war ursprünglich zusammen mit dem Ramus mandibularis (V_3) der zweiten Kiemenspalte zugeordnet, die ebenso wie die erste bei der Kieferbildung verloren ging. Der Ramus maxillaris enthält wie der Ramus ophthalmicus nur sensible Anteile. Die sensible Reizwahrnehmung erfolgt über intraepithelial gelegene freie Nervenendigungen. Der Ramus mandibularis hingegen führt auch motorische Fasern.

Für die trigeminale Wahrnehmung in der Nasenhöhle ist der Ramus ophthalmicus sowie der Ramus maxillaris zuständig. Der anteriore Part der Nasenhöhle wird bevorzugt durch die Nn. ethmoidales und den N. infraorbitalis des Ramus ophthalmicus versorgt. Der posteriore Part wird durch die Rami ganglionares und den Nervus nasopalatinus des Ramus maxillaris innerviert (Trepel 1999).

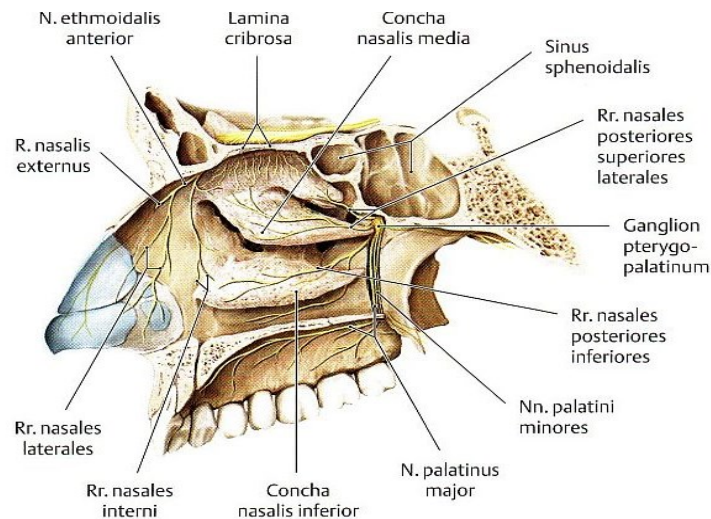


Abb. 13: Innervation der Nasenhöhle nach Schünke et al. (2006)

Die Zielgebiete trigeminaler Innervation entsprechen den Strukturen, welche sich aus den ersten Kiemenbögen entwickelt haben. Afferente trigeminale Fasern liefern über intraepithelial gelegene freie Nervenendungen sensible Informationen von der Gesichtshaut inklusive Lippen und Zahnfleisch, der vorderen Gesichtsbehaarung, Teilen der Hirnhaut, den Zähnen, dem Kiefergelenk sowie den Schleimhäuten von Augen, Mund und Nase. Motorisch innerviert der N. trigeminus Teile der Gaumen-, Kiefer- und Kaumuskulatur sowie Bereiche des Mittelohrs. Nach weiterer peripherer Aufzweigung enden die trigeminalen Fasern als freie Nervenendigungen.

Afferent vereinigen sich die drei Trigeminusäste im bilateralen Ganglion trigeminale (Ganglion Gasseri), hier liegen auch die pseudounipolaren Somata und die Zellkerne des 1. Neurons. Das Ganglion trigeminale liegt ventral der Pons am Boden des Schädels in den Cava Meckeli.

1.4.2 Trigeminal Kerne der Hirnnerven

Die trigeminalen Kerne der Hirnnerven sind im Hirnstamm lokalisiert. Hier erfolgt die Verschaltung der Afferenzen auf das 2. Neuron. Die Kerne der propriozeptiven trigeminalen Neurone befinden sich im Nucleus trigeminalis mesencephalis und liefern Informationen über die Kaumuskulatur. Sie sind als ausgewanderte Neurone des trigeminalen Ganglions anzusehen. Die Weiterleitung der propriozeptiven Neurone und deren trigeminaler Motoneurone erfolgt über den Nucleus trigeminalis motorius. So entsteht ein monosynaptischer Reflexbogen zur Kontrolle der Kieferbewegung.

Die erste synaptische Verschaltung der sensorischen Neurone des trigeminalen Systems findet im Nucleus spinalis nervi trigemini sowie im Nucleus sensorius principalis statt. Die topografische Ordnung der Peripherie bleibt in diesen trigeminalen Kerngebieten erhalten. Die nozizeptiven Afferenzen und chemosensorischen Fasern aus Nasenhöhle und Gesichtsbereich projizieren in den Nucleus spinalis nervi trigemini (Hummel und Livermore 2002). Die meisten Axone aus diesen Kerngebieten kreuzen hier auf die kontralaterale Seite.

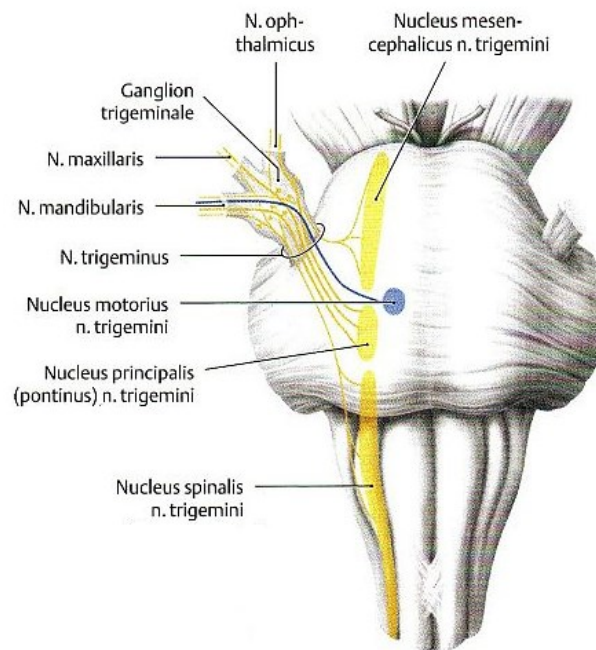


Abb. 14: Hirnnervenkerne des N. trigeminus nach Schünke et al. (2006)

1.4.3 Thalamische Kerne

Die Afferenzen des 2. Neurons aus dem Kopfbereich werden über den Tractus trigeminothalamicus zum Nucleus ventralis posteriomedialis (VPM) des Thalamus geleitet. Dort werden die Impulse auf das 3. Neuron umgeschaltet und durch den hinteren Schenkel der Capsula interna zum primären somatosensorischen Kortex projiziert.

Analog hierzu werden die Afferenzen von Rumpf und Extremitäten über Lemniscus medialis, der sensible Fasern für Lageempfindung, Vibration, Druck, Diskrimination und Tastsinn aus dem Nucleus gracilis und Nucleus cuneatus enthält, und Tractus spinothalamicus lateralis, der Schmerz- und Temperaturfasern enthält, in den Nucleus ventralis posteriolateralis (VPL) geleitet. Hier erfolgt die Umschaltung auf das 3. Neuron.

1.4.4 Somatosensorischer Kortex

Der somatosensorische Kortex besteht aus dem primären somatosensorischen Kortex und dem sekundären somatosensorischen Kortex. Der primäre somatosensorische Kortex liegt im Gyrus postcentralis (Area 1, 2 und 3 nach Brodmann). Er dient der zentralen Verarbeitung der haptischen Wahrnehmung. Die Fasern enden hier ebenfalls in somatotopischer Anordnung. Auf dem Gyrus postcentralis ist die kontralaterale Körperhälfte aber verzerrt abgebildet. Der Gesichtsbereich wird auf dem Gyrus postcentralis lateral widergespiegelt. Die Verzerrungen kommen durch die unterschiedliche Innervationsdichte in der Peripherie zustande. Je feiner differenziert das Wahrnehmungsorgan ist, desto größer ist sein entsprechendes Feld im Gyrus postcentralis. Folglich hat das dicht innervierte Gesicht einen überproportional großen Anteil (Trepel 1999).

Der sekundäre somatosensorische Kortex liegt dorsal des Gyrus postcentralis und an dessen basalem Ende (Trepel 1999). Hier handelt es sich um somatosensorische Assoziationsareale.

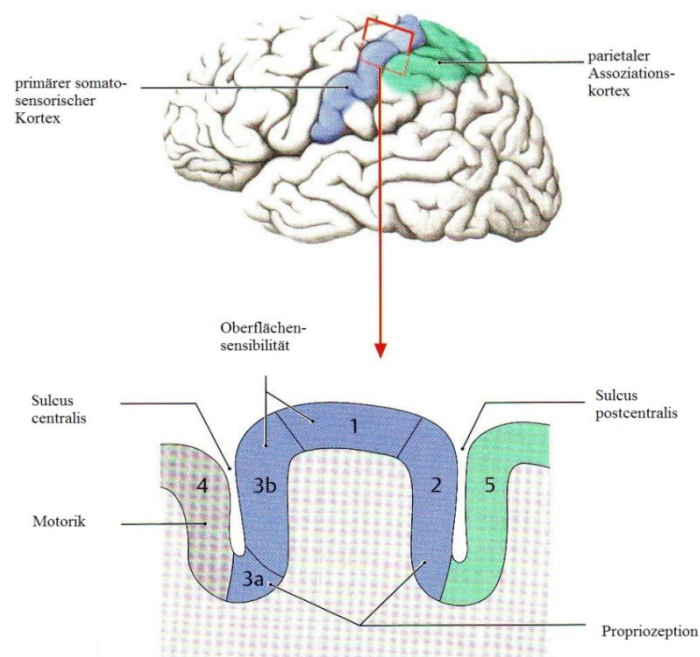


Abb. 15: somatosensorischer Kortex nach Schünke et al. (2006)

1.5 Olfaktometrie

Unter dem Begriff Olfaktometrie fasst man diagnostische Verfahren zur Leistungsprüfung des Riechsinn zusammen (Hummel et al. 2000). Hierbei können Wahrnehmungsschwellen für bestimmte Reizstoffe ermittelt werden, aber auch höhere Riechleistungen wie Identifikation

oder Diskrimination von Gerüchen bestimmt werden. In der Rhinologie unterscheidet man zwischen subjektiver und objektiver Olfaktometrie. Unter subjektiver Olfaktometrie versteht man psychophysische Testverfahren, unter objektiver Olfaktometrie elektrophysiologische Testverfahren. Außer in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde hat die olfaktometrische Testung u.a. in der Neurologie Bedeutung, da viele neurologische Erkrankungen wie z.B. Morbus Parkinson mit einer Veränderung des Riechvermögens einhergehen (Ansari und Johnson 1975, Doty et al. 1988, Daum et al. 2000, Haehner et al. 2011).

1.5.1 Psychophysische Testverfahren

Bei der subjektiven Olfaktometrie gibt es eine große Auswahl an psychophysischen Testverfahren. Hierbei wird versucht eine Beziehung zwischen der Konzentration eines externen olfaktorischen Stimulus und der individuellen Wahrnehmung und Verarbeitung eines Menschen herzustellen (Dalton 2001).

In Deutschland gebräuchliche psychophysische Testverfahren:

a) Sniffin' Sticks

Die Sniffin' Sticks werden von der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie für den deutschsprachigen Raum empfohlen. Sie sind auch ein international anerkanntes und durch viele Publikationen gestütztes Testverfahren (Hummel et al. 1997, 2007, Kobal et al. 2000, Wolfensberger et al. 2000). Die Sniffin' Sticks beinhalten eine Schwellenbestimmung sowie eine Diskriminations- und eine Identifikationsaufgabe. Bei den Sniffin' Sticks handelt es sich um Plastikstifte von 14 cm Länge und 1,3 cm Durchmesser, die Ähnlichkeit mit Filzstiften haben. Sie sind jedoch anstatt mit Farbe entweder mit flüssigen oder mit in Propylglykol gelösten Riechstoffen gefüllt. Die Stifte haben einen Filztampon, der mit 4 ml der jeweiligen Duftstoff-Lösung getränkt ist. Durch Abnehmen der Stiftkappe werden die Duftstoffe freigesetzt. Die Stifte sind etwa sechs Monate haltbar und wiederholt verwendbar.

b) Züricher Riechdiskettentest

Der Zürcher Riechtest ist ein Screeningtest, bei dem acht Riechstoffe identifiziert werden müssen (Briner und Simmen 1999). Jeweils ein Riechstoff befindet sich in einer Riechdiskette, die durch Auseinanderziehen ihrer beiden Hälften geöffnet wird, so dass der

Riechstoff freigesetzt wird. Der Test wird im Multiple-Choice-Verfahren beantwortet, der Patient kann dazu aus jeweils drei in Schrift und Bild dargestellten Antworten auswählen (Simmen et al. 1999). Der Test kann von der Testperson selbst durchgeführt werden, ist einfach in der Handhabung und die Riechdisketten müssen erst nach sechs Monaten ausgetauscht werden.

c) Aachener Rhinotest

Der Aachener Rhinotest ist ein gustatorischer Riechtest. Sechs verschiedene Spraystoffe werden aus 5 cm Entfernung im zeitlichen Abstand von dreißig bis sechzig Sekunden in den Mund gesprüht. Es handelt sich um einen Multiple-Choice-Test, der für jeden Riechstoff die Auswahl aus den Qualitäten blumig, eklig, fruchtig, harzig, stechend oder würzig zulässt. Diskrimination und Schwelle werden nicht bestimmt. Er kann als Screeningverfahren genutzt werden (Kremer et al. 1998).

d) Gustatorischer Riechtest nach Güttich

Beim Riechtest nach Güttich (Güttich 1961, Hummel et al. 1999) werden jeweils 0,1 ml von 4 alkoholhaltigen Lösungen (zwei reine Riechstoffe und zwei Mischstoffe) mit einem Glasstäbchen auf die Zunge aufgebracht und von der Versuchsperson geschluckt. Das Riechepithel wird retronasal erreicht. Der Testsatz umfasst die Aromen "Halb und Halb" (Kräuterlikör), "Kakao mit Rum" (Kakao, Nuss), "Apricot Brandy" (Mandel, Kirsche), "Kirsch mit Rum" (Sauerkirsche). Das Aroma muss vom Patienten selbst beschrieben werden. Anosmische Patienten können lediglich die gustatorische Komponente (salzig, sauer, süß und bitter) beschreiben, Normosmiker sollten zur Beschreibung Begriffe wie "fruchtig", "Mandel", "Kirsche", "Zimt" u. ä. verwenden. Die spontane Beschreibung der Aromastoffe fällt jedoch sowohl Hyposmikern als auch Normosmikern schwer.

e) Retronasaler Riechtest nach Heilmann

Von Heilmann et al. wurde 2002 ein retronasaler Riechtest vorgestellt (Heilmann et al. 2002), bei dem zwanzig Lebensmittelbestandteile in Pulverform mittels kleiner Plastikfläschchen mit 6 cm langem Ausguss in die Mitte der Zunge appliziert wurden. Von jedem Stoff kann so viel appliziert werden, wie für die Testperson zur Identifizierung notwendig ist. Die Identifizierung jedes Stoffes erfolgt mittels Forced-Choice-Prinzip aus vier Antwortmöglichkeiten.

International anerkannte Identifikationstests:

a) UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test)

Hier handelt es sich um einen quantitativen Riechtest (Doty et al. 1984b, c). Mikroverkapselte Geruchsstoffe auf einer Pappkarte werden von der Testperson durch Kratzen mit einem Stift freigesetzt. Der richtige Duftstoff muss aus einer Auswahl von vier Duftstoffen nach dem Forced-Choice-Prinzip identifiziert werden. Insgesamt gibt es 40 Duftstoffe. Die Anzahl korrekt identifizierter Duftstoffe lässt auf die Identifikationsleistung schließen. In den USA hat sich dieser Test als Standardtest durchgesetzt, da er viele Gerüche beinhaltet, leicht handhabbar ist und von der Testperson selbst durchgeführt werden kann. Allerdings bezieht der Test keine Schwellen- und Diskriminationsbestimmung mit ein.

b) CC-SIT (Cross-Cultural Smell Identification Test)

Dieser Test ist die Kurzversion des UPSIT. Es werden 12 Duftstoffe aus dem UPSIT herausgenommen. Die Durchführungsdauer beträgt ca. 5 Minuten. Er wird als Screeningtest zur Unterscheidung zwischen normalen und abnormalen Riechvermögen eingesetzt (Doty et al. 1996).

c) OCM (Odorant Confusion Matrix)

Hier handelt es sich um einen überschwelligen Identifikationstest bei dem zehn gebräuchliche Gerüche angeboten werden (Wright 1987, Kurtz et al. 2000). Unter diesen befinden sich sowohl rein olfaktorische wie auch überwiegend trigeminal stimulierende Substanzen. Die Duftstoffe werden mehrmals in unterschiedlicher Reihenfolge dargeboten und jeder Duftstoff muss aus einer Begriffsliste, welche die zehn Reizstoffe beinhaltet, identifiziert werden.

d) CCCRC (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center)

Hier wird eine Schwellenbestimmung mit einer Diskriminationsbestimmung kombiniert (Cain und Rabin 1989). Die Schwellenbestimmung erfolgt mittels n-Butanol in eindrückbaren Plastikflaschen. Zur Identifikationsbestimmung werden Schnüffelflaschen aus Glas benutzt. Die Testperson erhält acht verschiedene Geruchsstoffe, die aus einer Liste von 16 Geruchsstoffen identifiziert werden müssen.

1.5.2 Elektrophysiologische Testverfahren

1.5.2.1 Elektroenzephalografie und ereigniskorrelierte Potenziale

Die Forschung auf dem Gebiet der Elektroenzephalografie begann Anfang des letzten Jahrhunderts. Im Jahre 1929 konnte erstmals Berger in Experimenten das Vorhandensein elektrischer Hirnaktivität beim Menschen nachweisen (Berger 1929). Er platzierte eine Elektrode auf dem Schädel und verstärkte die erhaltenen Signale (Luck 2005). Berger legte mit seinen Forschungen den Grundstein für die moderne Elektroenzephalografie. Zunächst jedoch wurden seine Ergebnisse sehr kritisch betrachtet. Erst nachdem 1934 Adrian (Adrian und Matthews 1934) und ein Jahr später Gibbs, Davis und Lennox (Gibbs et al. 1935) ebenfalls eine elektrische Aktivität nachweisen konnten, wurden die Beobachtungen von Berger bestätigt.

Das Elektroenzephalogramm entsteht durch elektrische Aktivität der Neurone im menschlichen Gehirn. Die Neurone erzeugen und übertragen Aktionspotenziale. Diese können in exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potenziale unterschieden werden. Durch die Aktivität vieler Neurone entstehen Summenpotenziale, welche von der Kortexoberfläche abgeleitet werden können. Die an der Schädeldecke registrierbaren elektrischen Spannungsschwankungen werden als Spontanaktivität bezeichnet.

Von dieser Spontanaktivität abzugrenzen sind ereigniskorrelierte Potenziale. Hierbei handelt es sich um elektrische Reaktionen des Gehirns auf endogene oder exogene Ereignisse (Fabiani et al. 2000).

Die Positionen der Elektroden beim Elektroenzephalogramm sind im internationalen 10/20-System definiert. Als Fixpunkte für das Anbringen der Elektroden dienen die Nasenwurzel (Nasion), die Hinterhauptsschuppe (Inion) und die beiden äußeren Gehörgänge. Die Entfernungen zwischen diesen Punkten werden in 10%- bzw. 20%-Schritte unterteilt und ergeben so die Positionen der einzelnen Elektroden (Jasper 1958).

Zur Beschreibung des EEGs sind Amplitude und Frequenz wichtige Parameter (Davidson et al. 2000).

1.5.2.1.1 Chemosensorisch ereigniskorrelierte Potenziale (CSEKP)

Die Bezeichnung „chemosensorisch ereigniskorreliertes Potenzial“ ist ein Überbegriff für evozierte Potenziale, die durch chemische Stimuli ausgelöst werden (Evans et al. 1993). Die

evozierten Potenziale entstehen durch elektrische Aktivität neuronaler Strukturen auf gezielte externe Reize. Bei Verwendung von rein olfaktorisch stimulierenden Substanzen spricht man von olfaktorisch evozierten Potenzialen, bei trigeminaler Aktivierung von chemosomatosensorisch bzw. chemosensorisch evozierten Potenzialen oder auch von trigeminal evozierten Potenzialen.

Als Reaktion auf externe olfaktorische oder trigeminale Reize kommt es zu Spannungsschwankungen. Die Spannungsschwankungen sind langsame positiv-negative Änderungen, welche in der Amplitude sehr viel kleiner sind als das spontane EEG (in der Regel $< 20 \mu\text{V}$) und daher von diesem überlagert werden. Die Darstellung erfolgt durch ein Averaging-Verfahren. Durch wiederholte Reizung und Summation der abgeleiteten reizsynchronen EEG-Abschnitte werden positive und negative Schwankungen addiert, während sich die zufällig ablaufende EEG-Spontanaktivität herausmittelt. Die ereigniskorrelierten Potenziale werden so vom EEG-Hintergrundrauschen getrennt. Chemosensorisch ereigniskorrelierte Potenziale bieten die Möglichkeit ein Restriechvermögen nachzuweisen und somit simulierte Anosmien aufzudecken (Rombaux et al. 2006).

1.5.2.1.1.1 Olfaktorisch evozierte Potenziale (OEPs)

Bei olfaktorisch evozierten Potenzialen (OEPs) handelt es sich um elektrische Antworten der Hirnrinde auf Riechreize. Olfaktorisch evozierte Potenziale sind späte Hirnrindenpotenziale. Sie lassen sich erst etwa 300-400 ms nach der Reizauslösung elektrografisch registrieren (Rombaux et al. 2006). Sie weisen eine frühe Negativität (N1) und eine späte Positivität (P2) auf. Die erste Registrierung dieser Potenziale erfolgte durch Finkenzeller im Jahr 1966 (Finkenzeller 1966). Hierfür verwendete er ein Olfaktometer, welches auf den Vorarbeiten von Elsberg und Levy (1935) und von Fortunato und Niccolini (1949) beruhte. Finkenzellers Olfaktometer konnte direkt Reize mit der Pulsmethode oder Reize nach Injektion in einen angefeuchteten, temperierten Luftstrom mit der Puls-Fluss-Methode in die Nase leiten (Kobal 1981). Der große Durchbruch für eine intensivere Untersuchung der OEPs gelang 1976 durch ein von Kobal und Plattig entwickeltes Olfaktometer (Kobal und Plattig 1976). Durch ein neues Schaltprinzip konnten Reizstoffe in einen ständig fließenden Luftstrom mit konstanter Flussstärke eingebettet werden, was eine stark verminderte Mitreizung des N. trigeminus bewirkte. Durch Anwärmung und Anfeuchtung des Luftstroms wurde auch eine thermale Reizung der Nasenschleimhaut vermieden.

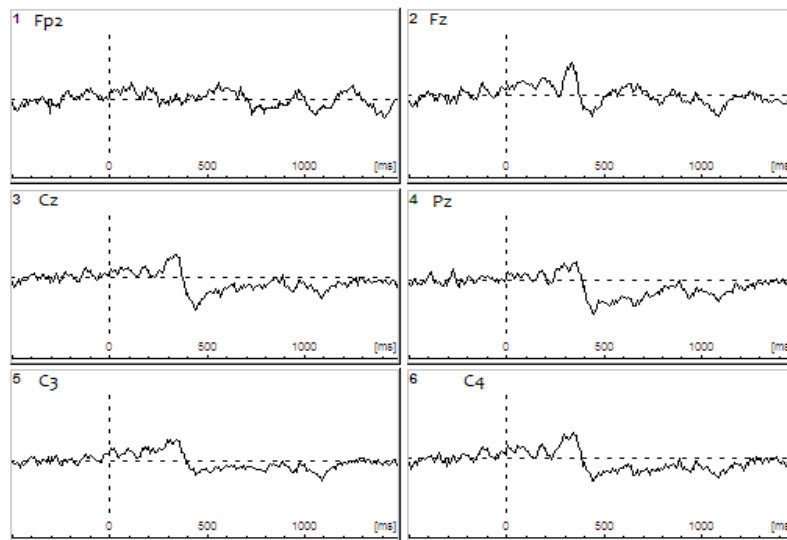


Abb. 16: Beispiel für gemittelte OEPs von Proband Nr. 6 nach Reizung mit H₂S

1.5.2.1.1.2 Chemosomatosensorisch evozierte Potentiale (CSSEPs)

Chemosomatosensorisch evozierte oder trigeminale Potenziale weisen wie olfaktorisch evozierte Potenziale eine frühe Negativität und eine späte Positivität auf. Amplituden und Latenzen korrelieren mit der Reizintensität und mit der subjektiven Schmerzstärke des Reizes (Hummel 2000). Trigeminal Potenziale sind in einem Zeitraum von ca. 120 – 350 ms nach Reizabgabe zu finden. Auch hierbei handelt es sich wie bei OEPs um sog. „late nearfield event related potentials“. Der Begriff „nearfield“-Potential bedeutet, dass sich die Generatoren dieser Potenziale im Kortex befinden. Dem gegenüber stehen sog. „farfield“-Potenziale, bei denen die Generatoren subkortikal und somit weiter von der Ableitungselektrode entfernt liegen. „Early-potentials“ beginnen im Gegensatz zu den „late-potentials“ ca. 20-60 ms nach Reizgabe, „intermediate-potentials“ ca. 50-120 ms. (Kobal und Hummel 1991). Die Generierung der chemosomatosensorisch evozierten Potenziale erfolgt im Bereich des sekundären somatosensorischen Kortex (Huttunen et al. 1986). Dieses Gebiet ist außerdem an der Verarbeitung von intranasal applizierten trigeminalen Stimuli beteiligt (Hummel et al 2005).

Im Jahre 1947 gelang Dawson erstmals die Ableitung CSSEPs (Dawson 1947). Nach elektrischer Stimulation peripherer Nerven konnte er von der kontralateralen Schädelseite die Potenziale ableiten. Die genaue Analyse dieser Reizantworten gelang ihm jedoch erst nach Einführung elektronischer Mittelungsverfahren.

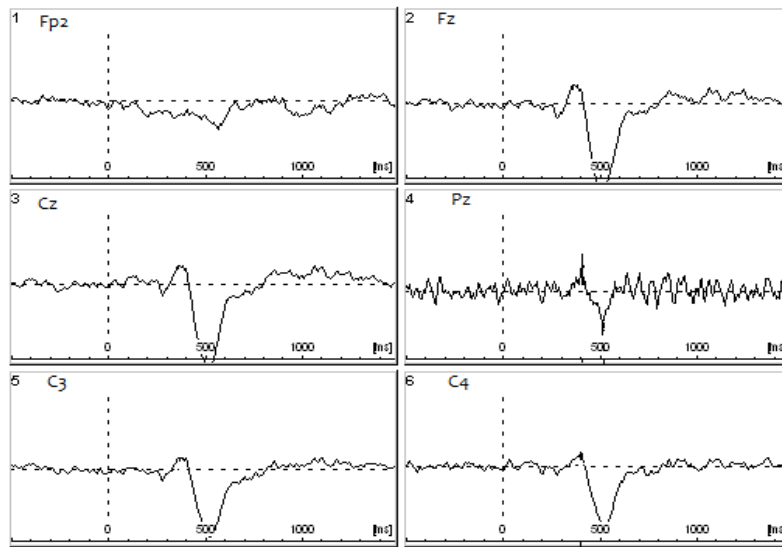


Abb. 17: Beispiel für gemittelte CSSEPs von Proband Nr. 4 nach Reizung mit CO₂

1.5.2.1.1.3 Vergleich olfaktorisches und trigeminales System

Die meisten Duftstoffe aktivieren neben dem olfaktorischen auch das trigeminale System (Silver und Moulton 1982). Als rein olfaktorische Düfte ohne trigeminale Komponente werden z.B. Vanillin und H₂S beschrieben (Hummel et al. 2000). Zahlreiche Versuche an Tieren mit geschädigtem olfaktorischem System oder mit anosmischen Menschen, welche kein funktionsfähiges olfaktorisches System besitzen, belegen die trigeminale Fähigkeit zur Duftdetektion und Duftdiskrimination (Doty et al. 1978, Cometto-Muniz et al. 1997, Kendal-Reed et al. 1998). Mitunter war hierbei jedoch eine sehr starke Intensität des Duftstoffes nötig um eine trigeminale Reaktion hervorzurufen. Die Eigenschaft der Mitreizung des trigeminales Systems war jedoch bei fast allen Düften festzustellen.

Weiterhin waren die Probanden auf diesem Wege sogar in der Lage, aufgrund unterschiedlicher trigeminaler Empfindungen grob zwischen verschiedenen Duftstoffklassen zu unterscheiden (Laska et al. 1997). Dies ist ein Hinweis darauf, dass auch das trigeminale System über Unterscheidungsmechanismen für bestimmte Düfte verfügt. Empfindungen, die hiermit in Zusammenhang stehen, sind z.B. kühl, frisch, stechend, schmerzhaft, warm, brennend und prickelnd. Allerdings zeigte sich auch, dass das trigeminale System eine wesentlich niedrigere Diskriminationsfähigkeit als das olfaktorischen Systems aufweist.

Die trigeminale Wahrnehmungsschwelle liegt mit der 5 - 45-fachen Reizkonzentration deutlich über der olfaktorischen (Silver et al. 1988). Die durch den Probanden empfundene Intensität nimmt jedoch bei steigender Reizkonzentration überproportional stärker zu als bei

vergleichbaren olfaktorischen Stimuli (Cain 1976, Cometto-Muniz und Cain 1990). Außerdem kommt es zu einer zeitlichen Summation der trigeminalen Reizintensität während des Einatmens, ein Phänomen, das bei primär olfaktorischen Stimuli nicht beobachtet werden kann. Ein deutlicher Unterschied zum olfaktorischen System besteht auch in der Perzeption komplexer Stimuli. So ist die Intensität der olfaktorischen Komponente eines binären Duftmixes hypoadditiv (die empfundene Intensität durch den Probanden ist geringer als die Summe der Einzelkomponenten). Beinhaltet der Reiz jedoch eine trigeminale Komponente ist das Ergebnis eine additive oder sogar hyperadditive Empfindung (Cometto-Muniz und Cain 1990). Weiterhin besteht bei der Wahrnehmung und Empfindung von Duftstoffen eine Dominanz trigeminaler über olfaktorische Stimuli und eine Dominanz gemischter Reizstoffe, die trigeminale und olfaktorische Komponenten enthalten (z.B. Carvon), sowohl über olfaktorische als auch über trigeminale Reizstoffe, d.h. bei kombinierter Gabe eines trigeminalen und eines olfaktorischen Reizstoffes, nimmt die Intensität des trigeminalen Reizstoffes zu und die des olfaktorischen ab. Bei kombinierter Gabe eines gemischten Reizstoffes mit einem trigeminalen oder olfaktorischen Reizstoffes nimmt jeweils die Intensität des gemischten Reizstoffes zu und die des trigeminalen bzw. olfaktorischen Reizstoffes ab (Livermore et al. 1992, Hummel et al. 1992).

1.5.3 Zeit-Frequenz-Analyse nach der Wavelet-Methode

Neben der zeitabhängigen, phasengekoppelten Methode der evozierten Potenziale, besteht die Möglichkeit die Amplitude jeder EEG-Epoche als Funktion der Zeit und Frequenz unabhängig von der Phase zu beurteilen. Um diese zeit- und frequenzbezogene Aufspaltung der EEG-Signale umzusetzen, gibt es verschiedene Herangehensweisen. Gegenwärtig ist die „Continuous Wavelet Transformation“ (CWT) die am meisten benutzte und am besten geeignetste Methode zur Analyse der EEG-Signale (Rombaux et al. 2012). Durch Anpassung der Fensterbreite an die geschätzte Frequenz bietet die Wavelet-Transformation einen optimalen Kompromiss bei der Zeit-Frequenz-Auflösung und der Beurteilung ereigniskorrelierter Modulationen des EEG-Spektrums in großer Frequenzbreite. Die CWT kann auf zwei Wegen erfolgen: erstens auf Ebene der einzelnen EEG-Epochen (CWT-SINGLE), zweitens mit den EEG-Wellenformen, die durch Averaging-Verfahren der Signale der Zeitdomäne entstehen (CWT-AVERAGE). Die CWT-SINGLE-Transformation erhöht das Signal-Rausch-Verhältnis aller zeitabhängigen EEG-Antworten unabhängig davon, ob diese phasenbezogen zum Beginn des Reizes sind, z.B. wenn starke zeitliche Schwankungen

der ereigniskorrelierten Synchronisation und Desynchronisation vorliegen. Dahingegen liefert die CWT-AVERAGE-Transformation eine zeit- und frequenzabhängige Repräsentation der Signale nach konventionellen Averaging-Verfahren in der Zeitebene, enthält also zum Stimulus phasenbezogene EEG-Antworten. Bei Beurteilung niedriger Frequenzen benutzt die CWT ein breites Fenster, welches in geringer zeitlicher, aber dafür hochfrequenter Auflösung resultiert, wobei die geringe zeitliche Auflösung im Niedrigfrequenzbereich irrelevant ist (Baker et al. 2003). Bei Beurteilung hoher Frequenzen wird ein schmales Fenster benutzt, woraus eine hohe zeitliche Auflösung, jedoch eine geringe Frequenzauflösung resultieren. Dieser Verlust der Frequenzauflösung ist jedoch nicht relevant (Rombaux et al. 2012). Rombaux et al. wendeten dieses Verfahren für trigeminale und olfaktorische Stimuli an, wobei sich für trigeminale Stimuli sowohl in der CWT-AVERAGE als auch CWT-SINGLE Veränderungen ergaben, für olfaktorische jedoch nur in der CWT-SINLGE.

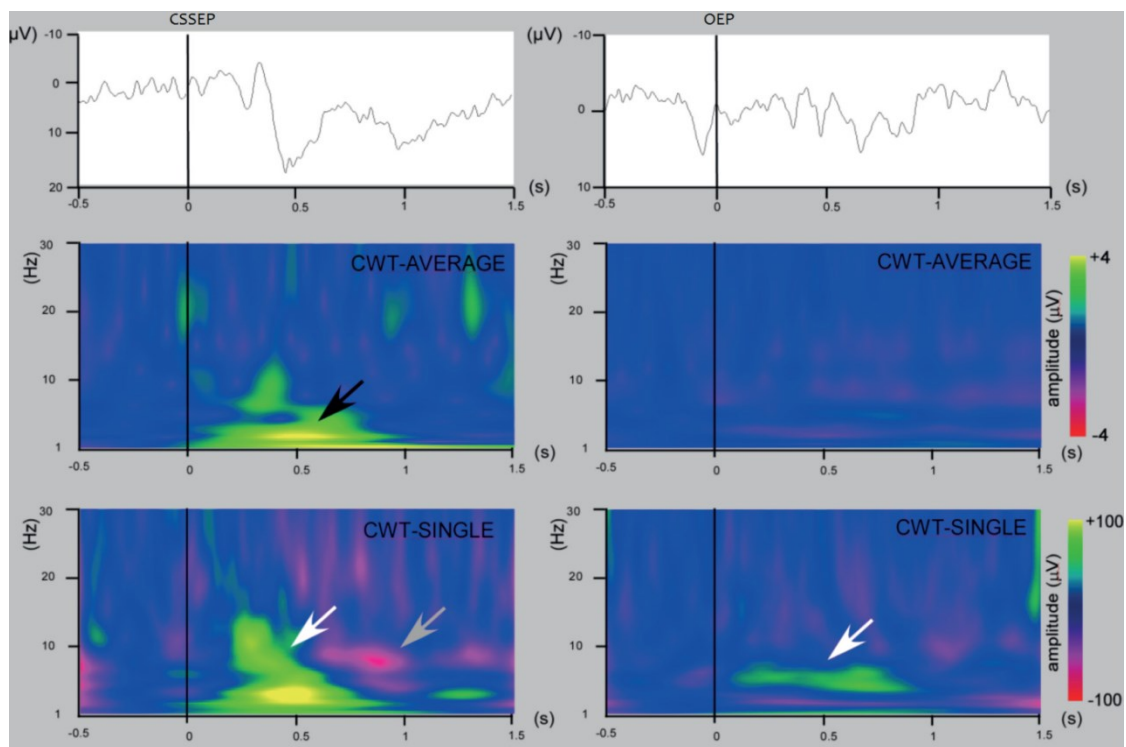


Abb. 18: Darstellung eines CSSEPs (links) sowie OEPs (rechts) nach herkömmlichem Averaging-Verfahren (oben) sowie CWT-AVERAGE (Mitte) und CWT-SINGLE nach Huart et al. (2012)

2. Zielsetzung der Arbeit

In der durchgeführten Studie war vor allem die Frage relevant, ob bei streng einseitiger Reizung überhaupt olfaktorische und chemosensorische evozierte Potenziale ableitbar sind oder ob dies durch das Verschleifen des Rechteckimpulses durch den auf der gereizten Nasenseite wieder nach außen strömenden Gasstrom verhindert wird.

Nullhypothese H_0 : Mit der streng einseitigen Reizmethode sind olfaktorisch und chemosensorisch evozierte Potenziale nicht ableitbar.

Alternativhypothese H_A : Mit der streng einseitigen Reizmethode sind olfaktorisch und chemosomatosensorisch evozierte Potenziale sicher ableitbar.

Weiterhin beschäftigte uns die Frage, ob es erkennbare Unterschiede bei olfaktorisch und chemosensorisch evozierten Potenzialen zwischen einseitiger und streng einseitiger Reizung mit verschlossener nicht gereizter Nasenseite gibt. Wir stellten die Vermutung auf, dass es bei nur einseitiger Reizung und offener nicht gereizter Nasenseite zu einer retronasalen Mitreizung der nicht gereizten Nasenseite kommen muss, welche Einfluss auf die abgeleiteten EEG-Potenziale hat.

Nullhypothese H_0 : Die EEG-Ableitungen der evozierten Potenziale bei streng einseitiger Reizung mit geschlossener kontralateraler Nasenseite unterscheiden sich im Vergleich zur einseitigen Reizung mit offener kontralateraler Nase nicht.

Alternativhypothese H_A : Die EEG-Ableitungen der evozierten Potenziale bei streng einseitiger Reizung mit geschlossener nicht gereizter Nasenseite unterscheiden sich im Vergleich zur einseitigen Reizung mit offener kontralateraler Nase signifikant.

Außerdem wollten wir überprüfen, ob wir wie in vorangegangenen Studien ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Reizseiten und den Reizstoffen herausfinden können.

Nullhypothese H_0 : Bei den EEG-Ableitungen der evozierten Potenziale gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Reizung mit H_2S und CO_2 .

Alternativhypothese H_A : Bei den EEG-Ableitungen der evozierten Potenziale gibt es signifikante Unterschiede zwischen der Reizung mit H_2S und CO_2 .

Nullhypothese H_0 : Es gibt bei den EEG-Ableitungen der evozierten Potenziale keinen signifikanten Unterschied zwischen rechtsseitiger und linksseitiger Reizung mit H_2S bzw. CO_2 .

Alternativhypothese H_A : Es gibt bei den EEG-Ableitungen der evozierten Potenziale einen signifikanten Unterschied zwischen rechtsseitiger und linksseitiger Reizung mit H_2S bzw. CO_2 .

Weiterhin beschäftigte uns die Frage, ob die Aufmerksamkeit der Probanden während der Versuchsdurchführung Einfluss auf die Reizwahrnehmung hat.

Nullhypothese H_0 : Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Reizwahrnehmung und der Aufmerksamkeit des Probanden während der Versuchsdurchführung.

Alternativhypothese H_A : Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Reizwahrnehmung und der Aufmerksamkeit des Probanden während der Versuchsdurchführung.

3. Material und Methoden

3.1 Probandenauswahl und Probandenaufklärung

3.1.1 Probandenauswahl

Die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität gab gemäß der Deklaration von Helsinki zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen am 07.04.2009 ihre Zustimmung für die Durchführung dieser Studie.

Die Studie wurde an freiwilligen gesunden Normalpersonen im Alter von 18 bis 30 Jahren durchgeführt. Die Probanden wurden durch Aushänge und persönliche Ansprachen rekrutiert und entstammten zum größten Teil der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Einschlusskriterien:

- Normosmie
- Rechtshändigkeit
- Nichtraucher

Ausschlusskriterien:

- Hyp- oder Anosmie
- bestehende akute oder chronische respiratorische Erkrankung
- Voroperationen an der Nase
- Raucher
- Linkshändigkeit
- Schwangerschaft
- Allergien
- Erkrankungen, die mit einer Veränderung des Riechvermögens assoziiert sind (z.B. Depression, Demenz, neurologische Erkrankungen,...)

An der Studie nahmen 18 Probanden teil, davon waren drei männlich und 15 weiblich. Der Altersmittelwert betrug 23,83 Jahre und der Median 24 Jahre.

Tab. 1: Altersverteilung der Probanden

N	Gültig	18
	Fehlend	0
	Mittelwert	23,83
	Median	24,00
	Standardabweichung	2,121
	Minimum	18
	Maximum	29
Perz	25	23,00
entile	50	24,00
	75	25,00

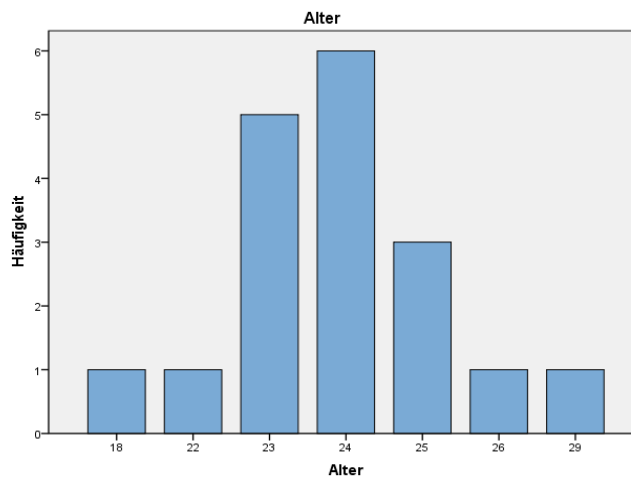


Abb. 19: Häufigkeitsverteilung des Probandenalters

3.1.2 Probandenaufklärung

Vor Versuchsbeginn wurde jedem Probanden ausführlich erklärt, worum es in der Studie geht, wie der Versuch abläuft und was er selbst tun muss. Außerdem wurde jedem Proband ein Exemplar der Probandenaufklärung ausgehändigt, in der die Abläufe schriftlich erklärt waren und auf bestehende Risiken hingewiesen wurde. Die Probanden hatten ausreichend Zeit sich mit der Aufklärung auseinanderzusetzen und die Möglichkeit Fragen zu stellen. Alle Probanden wurden über die Freiwilligkeit und die jederzeit bestehende Rücktrittsmöglichkeit für die Teilnahme an der Studie informiert und Ihnen wurde eine anonymisierte Auswertung ihrer Daten zugesichert. Als Zeichen des Einverständnisses musste jeder Proband eine Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie unterschreiben.

3.2 Sniffin' Sticks

Mit den Sniffin' Sticks wurde vor der Messung mit dem Olfaktometer eine subjektive Testung des Riechvermögens der Probanden durchgeführt. Für eine detaillierte Beurteilung des Riechvermögens der Probanden wurde der erweiterte Test verwendet. Dieser enthält drei Module: Schwellentest, Diskriminationstest und Identifikationstest.

Da an der Studie ausschließlich gesunde Probanden teilnahmen, bei denen davon ausgegangen werden konnte, dass sie über ein normales Riechvermögen verfügen, wurde lediglich der Schwellenwert für n-Butanol seitengesondert für jede Nasenseite bestimmt. Da jeder Proband n-Butanol auch noch in höheren Verdünnungsstufen (Schwellenwert über 6) eindeutig wahrnehmen konnte, wurde die Geruchsdiskrimination sowie –identifikation für alle Probanden nur noch birhin bestimmt.

Um die Ergebnisse nicht zu beeinflussen, durften die Probanden etwa 15 Minuten vor dem Test nur noch Wasser trinken, nichts mehr essen und auch keinen Kaugummi kauen. Während der Testung saßen die Probanden bequem in einem ruhigen Raum. Für den Schwellen- und Diskriminationstest mussten die Probanden eine Schlafmaske tragen, um eine visuelle Identifizierung der Stifte zu vermeiden. Die Stifte wurden den Probanden in einem Abstand von etwa zwei Zentimeter zur Nase für etwa drei bis vier Sekunden dargeboten.

3.2.1 Schwellentest

Ein Schwellentest gibt Aufschluss darüber, ab welcher Konzentration ein Duftstoff wahrgenommen wird. Zur Bestimmung der Riechschwelle bei den Sniffin' Sticks wird n-Butanol verwendet. Der Test enthält dreimal 16 Stifte, ein Stift pro Triplet (der mit der roten Kappe) enthält jeweils n-Butanol in unterschiedlicher Verdünnung, die anderen beiden (mit der grünen und blauen Kappe) enthalten lediglich Lösungsmittel und werden als Leerstifte bezeichnet. Aufgabe des Probanden ist es, denjenigen Stift anzugeben, der nach n-Butanol riecht. Der Proband wird zunächst mit dem Geruch von n-Butanol vertraut gemacht. Dazu wird der Stift in der höchsten Konzentration angeboten (Stift Nr. 1). Beginnend bei einer 4%-igen Lösung von n-Butanol wird die Konzentration von n-Butanol mit jedem Triplet immer weiter halbiert. Zu Beginn des Tests werden den Probanden Triplets der Verdünnungen beginnend mit der niedrigsten Konzentration (Stift Nr. 16) in aufsteigender Konzentration des Riechstoffes dargeboten, bis der Proband erstmals ein Triplet richtig erkannt hat. Ein Triplet

gilt nur dann als richtig identifiziert, wenn der Stift, der den Riechstoff enthält, zweimal hintereinander erkannt worden ist, d.h. wenn auch bei zweimaligem Anbieten desselben Triplets der Stift, der den Riechstoff enthält, identifiziert werden konnte. Danach präsentiert man dem Probanden die nächsthöhere Verdünnungsstufe. Identifiziert er diese ebenfalls zweimal korrekt, die nächsthöhere usw., bis der Proband erstmals nicht zweimal den richtigen Stift identifizieren kann. Nun werden dem Probanden die nächstniedrigeren Verdünnungsstufen bis zu einer erneuten zweimaligen Identifikation dargeboten. Dies wird solange durchgeführt bis sieben Wendepunkte durchlaufen wurden. Der Durchschnitt der letzten vier Wendepunkte ergibt die Geruchsschwelle des Probanden für n-Butanol.

3.2.2 Diskriminationstest

Der Diskriminationstest zeigt die Fähigkeit des Probanden, Gerüche voneinander zu unterscheiden. Der Diskriminationstest enthält ebenfalls 16 Triplets. Dem Probanden werden nacheinander die Stifte eines Triplets dargeboten. Einer der Stifte (der mit der grünen Kappe) ist mit einem anderen Riechstoff gefüllt als die anderen beiden (mit der roten und der blauen Kappe). Aufgabe des Probanden ist es, den anders riechenden Stift zu identifizieren.

3.2.3 Identifikationstest

Der Identifikationstest gibt Aufschluss darüber, wie gut der Proband Gerüche erkennt. Bei der Identifikationsaufgabe werden dem Probanden 16 Stifte (mit blauer Kappe) im Abstand von etwa 30 Sekunden dargeboten. Um den Duftstoff benennen zu können, erhält der Proband eine Multiple-Choice-Vorlage, die entsprechend 16 Listen mit je vier Begriffen enthält. Aufgabe des Probanden ist es, denjenigen Begriff herauszusuchen, der den dargebotenen Duftstoff am besten beschreibt.

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Schuhleder	Klebstoff	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Lakritz	Gummibärchen	Kaugummi	Kekse
8	Senf	Gummi	Menthol	Terpentin
9	Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren

10	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	Orange	Apfel
12	Gewürznelke	Pfeffer	Zimt	Senf
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
14	Kamille	Himbeere	Kirsche	Rose
15	Anis	Rum	Honig	Fichte
16	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Abb. 20: Multiple Choice Vorlage der Identifikationsaufgabe

3.2.4 SDI-Werte

Durch die Testung mit den Sniffin' Sticks konnte für jeden Probanden der SDI-Wert bestimmt werden. Dieser Wert ist die Summe aus Schwellenwert, Diskriminations- und Identifikationsaufgabe ($SDI = S + D + I$). Als Normosmiker gilt, wessen SDI-Wert die 10. Perzentile überschreitet. Im Alter zwischen 16 und 35 Jahren liegt diese 10. Perzentile bei 30,3 (Hummel et al. 2007). Bei einem Wert über 30,3 verfügt der Proband über ein normales Riechvermögen, ist also Normosmiker. Bei SDI-Werten unter 30,3 liegt eine Hyposmie vor.

3.3 Olfaktometer

3.3.1 Aufbau

Das Olfaktometer ist ein komplexes Gerät zur Erzeugung definierter Geruchs- oder Schmerzreize in der Nase. Für die durchgeführte Studie wurde das Olfaktometer OM2s der Firma H. Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH (Wedel, Deutschland) verwendet.



Abb. 21: Foto des Olfaktometers OM2s der Firma Burghart

Beim OM2s besteht die Möglichkeit es mit einem flüssigen Duftstoff und zwei Gasen oder mit zwei flüssigen Duftstoffen zu betreiben. In dieser Studie wurden die Gase Kohlenstoffdioxid (CO_2) und Schwefelwasserstoff (H_2S) verwendet. Die Gasanschlüsse befinden sich auf der Rückseite des Olfaktometers. Am Anschluss Odorant 2 wurde H_2S angeschlossen und am Anschluss Odorant 3 CO_2 .

Als Trägergas wird beim OM2s Luft verwendet. Das OM2s ist über eine Leitung mit einem Druckluftanschluss verbunden, diese liefert die Neutralluft und den Verdünnungsluftstrom. Über Ventile wird die Luft durch die Trocknereinheit und zur Reinigung durch die Aktivkohleeinheit geleitet und den Masseflussreglern zugeführt. Von dort aus wird der über die Software eingestellte Luftstrom zu den jeweiligen Aufbereitungsmodulen weitergeleitet. Durch eingesetzte Fritten perlt das Trägergas für die Neutralluft und den Verdünnungsluftstrom in kleinen Bläschen durch das Wasser und wird dort mit Wasserdampf gesättigt. Bei flüssigen Duftstoffen wird das Trägergas auf diese Weise auch mit Duftstoffmolekülen gesättigt. Der Luftstrom passiert einen Tropfenfänger, damit keine Flüssigkeit ins Schlauchsystem gerät, und gelangt dann über einen Teflonschlauch zum Olfaktometerausgang. Die für die Studie verwendeten Gase CO_2 und H_2S strömen aus separaten Gasflaschen über einen jeweils eigenen Anschluss zum Olfaktometer und werden wie die Neutralluft aufbereitet. Nach dem Verlassen der Anreicherungskammern werden die beiden Gasströme über ca. 2,5 m lange Teflonschläuche zum Olfaktometerausgang geleitet.

Es gibt zwei generelle Methoden das Olfaktometer zu verwenden: Die Pulsmethode und die Flussmethode. Bei der Pulsmethode wird während des Interstimulusintervalls der Luftstrom stillgelegt, sodass kein Gas ausströmt und man am Ausgang nur während der Schaltzeit den duftstoffbeladenen Strom erhält. Weiterhin ist es auch möglich den Duftstrom O abzuschalten und nur mit dem Verdünnungsluftstrom D mit nichtriechenden Luftpulsen zu reizen.

Für diese Studie wurde jedoch die Flussmethode verwendet. Durch das spezielle Schaltprinzip des Geräts ist es möglich, einen Reiz in einen konstanten Strom definierter Luftfeuchte (80%), Lufttemperatur (37°C) und Flussgeschwindigkeit (8,2l/min) einzubetten. Dadurch wird bei der Reizsetzung eine taktile oder thermische Mitreizung der Nasenschleimhaut verhindert. Es werden zwei Luftströme derselben Stromstärke, Luftfeuchte und –temperatur parallel zum Ausgang geleitet: Ein Strom ist die Kontroll- oder Neutralluft (C - Control), der andere Strom setzt sich aus einem Verdünnungsluftstrom (Dil – Dilution) und einem Strom, der den Reizstoff enthält (O – Odorant), zusammen. Unmittelbar vor dem Olfaktometerausgang befindet sich ein Schaltstück, das nach dem Prinzip von Kobal funktioniert (Kobal 1981). Hier findet ein Schaltvorgang statt, sodass am Ende nur einer der beiden Luftströme das Olfaktometer verlässt und in die Nase eintritt. Während des Interstimulusintervalls strömt Neutralluft (C) in die Nase, die duftstoffhaltige Luft (O+Dil) wird während dieses Zeitraums komplett vom Main Exhaust (ME) abgesaugt. Während der Reizgabe wird hingegen die Neutralluft über den Main Exhaust abgesaugt und die duftstoffhaltige Luft strömt aus. Auf diese Weise bekommt der Proband innerhalb eines kontinuierlichen Luftstroms für eine variabel wählbare Dauer den gewünschten Duftstoff dargeboten.

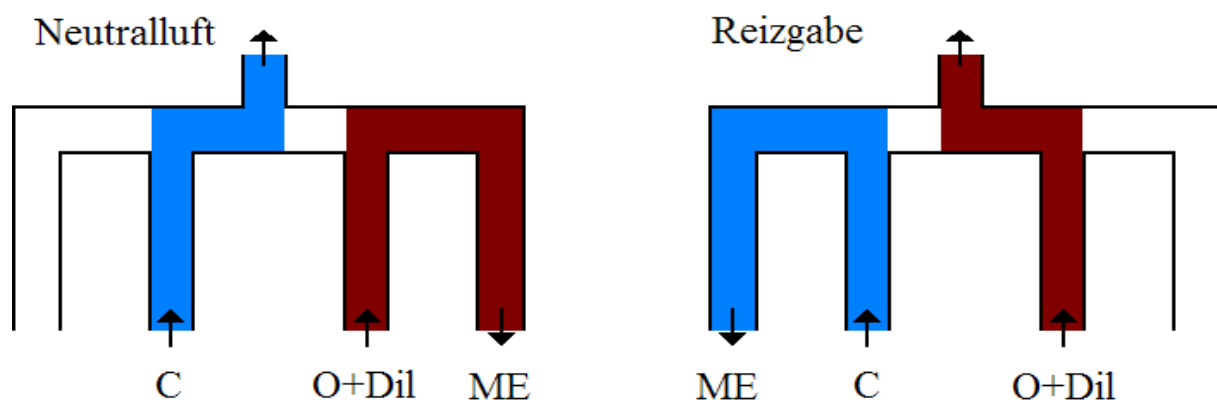


Abb. 22: Schaltprinzip des Olfaktometerschaltstücks nach Kobal und Hummel (1994)

Die Ströme des Olfaktometers wurden vor Beginn der Messungen mit einem Flussmesser (Gilibrator-2 Sensidyne, Inc., Clearwater, Florida) kalibriert.

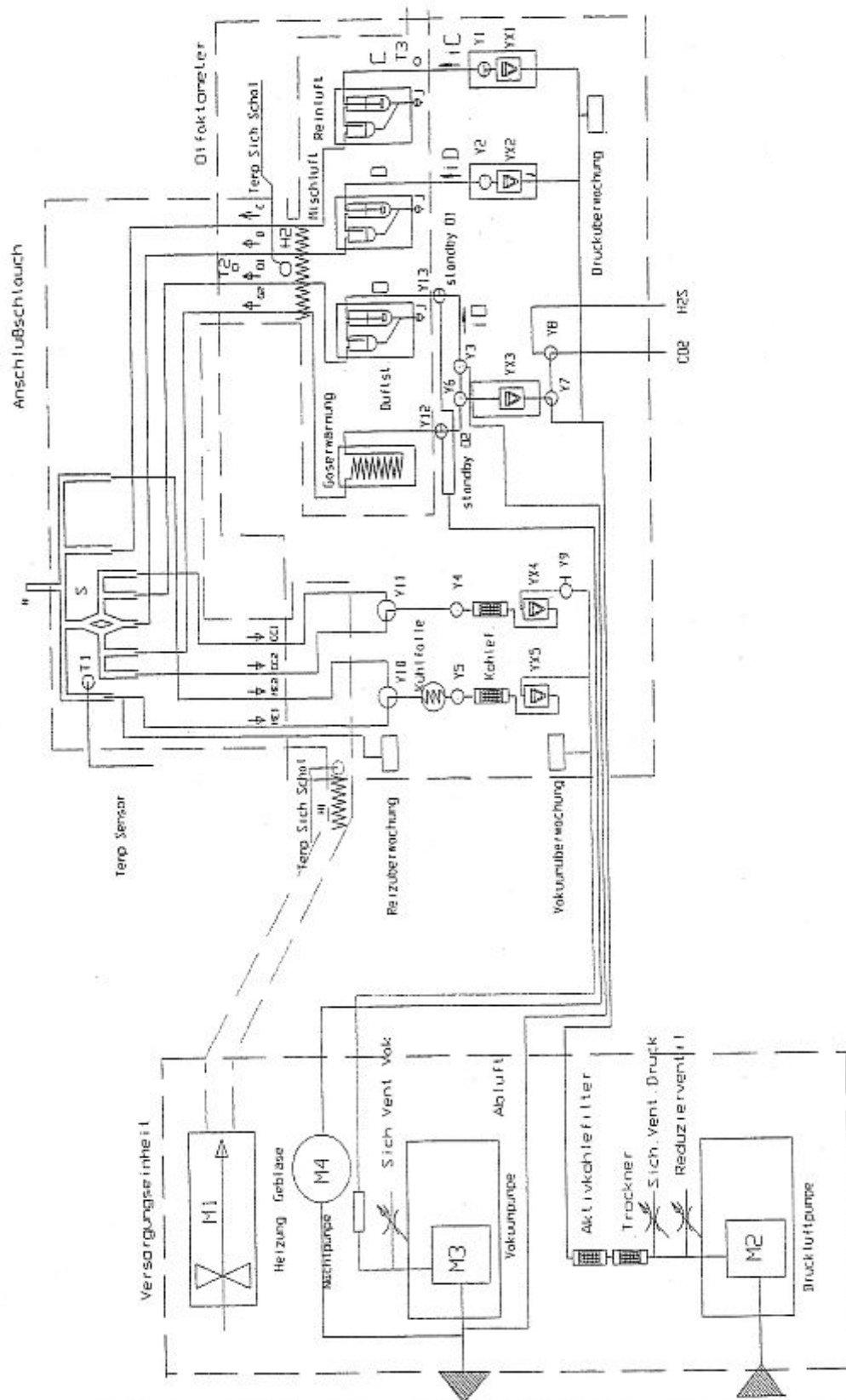


Abb. 23: Schaltplan Olfaktometers OM2s nach Burghart (1999)

3.3.2 Reizstoffauswahl

Bei der Auswahl des geeigneten Reizstoffs gilt es zu berücksichtigen, dass der Eindruck etwas zu riechen nicht nur aufgrund einer Reizung des N. olfactorius entsteht, sondern auch durch Erregung des N. trigeminus. Aus diesem Grund wurde zur Generierung der OEPs der Reizstoff Schwefelwasserstoff (H_2S) in einer Konzentration von 4 ppm verwendet. In einer Konzentration unter 10 ppm handelt es sich bei H_2S um einen rein olfaktorischen Reizstoff, der zu keiner Mitreizung des trigeminalen Systems führt, d.h. dieser Stoff kann von Anosmikern nicht wahrgenommen werden.

Schwefelwasserstoff wird auch Dihydrogensulfid oder Wasserstoffsulfid genannt und ist ein farbloses, stark giftiges Gas. Schon in extrem geringen Konzentrationen verursacht es den typischen Geruch von faulen Eiern. Es ist brennbar und in Wasser wenig, in Alkohol etwas besser löslich.

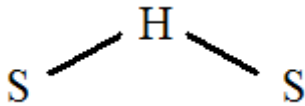


Abb. 24: Strukturformel H_2S

Chemische und physikalische Kennzeichen der Reinsubstanz:

Molare Masse: 34,08 g/mol

Summenformel: H_2S

Dichte: 1,54 kg/m³ (bei 0°C)

Schmelzpunkt: -85,7 °C

Siedepunkt: -60,2°C

Als chemosomatosensorischer Reiz wurde Kohlenstoffdioxid (CO_2) in einer Konzentration von 40% verwendet, welches auf das trigeminale System wirkt. Kohlenstoffdioxid ist ebenfalls gasförmig. Es ist sowohl farb- als auch geruchlos.

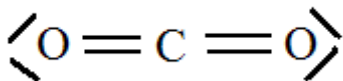


Abb. 25: Strukturformel CO_2

Chemische und physikalische Kennzeichen der Reinsubstanz: Molare Masse: 44,01 g/mol

Summenformel: CO_2

Dichte: $1,98 \text{ kg/m}^3$

Schmelzpunkt: $-56,57^\circ\text{C}$

Siedepunkt: keiner bei Normaldruck (Sublimation bei $-78,5^\circ\text{C}$)

3.4 Elektroenzephalografie

Für diese Studie wurde zur Ableitung der Potenziale das EEG Vision Amplifier (V-Amp) von Brain Vision (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) benutzt. Das EEG wurde mittels Klebeelektroden von sechs Standardpositionen nach dem internationalen 10/20-System (F_{p2} , F_z , C_z , C_3 , C_4 , P_z) gegen eine Referenzelektrode A_1 am linken Mastoid abgeleitet, die Elektrode A_2 am rechten Mastoid diene der Erdung. Dies entspricht der Methode von Kobal (Kobal et al. 1992), der als Referenz für alle Ableitepositionen das linke Ohrläppchen wählte.

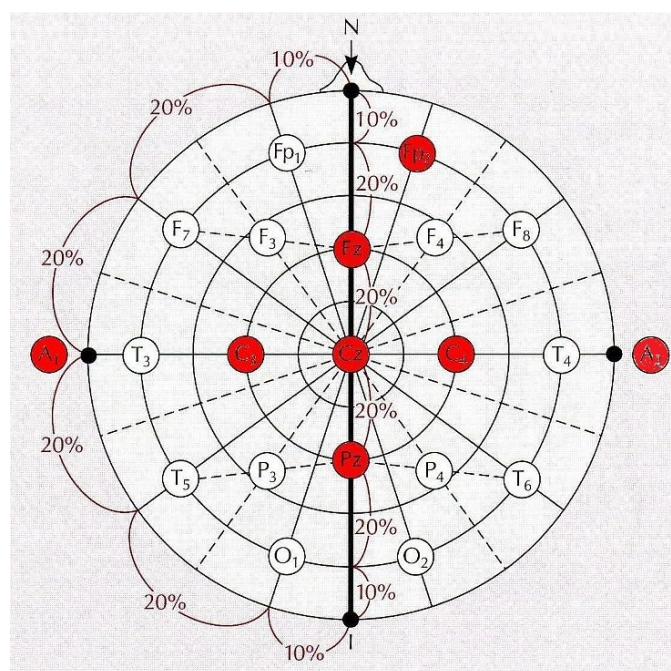


Abb. 26: Elektrodenpositionen beim Versuch (rot) nach dem internationalen 10/20-System nach Ebe et al. (2002)

Die Abtastfrequenz betrug 500 Hz. Reizkorrelierte EEG-Abschnitte wurden für 2048 ms mit einer Prä-Triggerperiode von 500 ms aufgezeichnet. F_{p2} diente hierbei der Artefakterkennung. Die Aufzeichnung dieser Daten geschah mittels der Software Brain Vision Recorder Version 1.03 (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland). Die Daten wurden auf dem Computer

gespeichert und offline mittels der Software Brain Vision Analyzer Version 1.05 (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) ausgewertet. Für die Auswertung erfolgte eine Filterung der gespeicherten Daten (Tiefpassfilter 15 Hz, Hochpassfilter 0,2 Hz). Weiterhin erfolgten die Segmentierung, eine Baseline-Korrektur und die Bereinigung von Artefakten mittels F_{p2} . Diese wurden vom Programm ab einer Amplitudenhöhe von 50 μV zunächst automatisch als Artefakt markiert und anschließend offline nochmals manuell vom Untersucher bewertet und auf ihre Korrektheit hin überprüft. Zuletzt erfolgte die Mittelung der Daten (Average). Die Ermittlung der Werte für Amplituden und Latenzen geschah manuell mittels des beweglichen Cursors durch ablesen der Zahlenwerte. Hierbei wurde für P1 der initiale positive Ausschlag im Bereich von etwa 200 ms nach Reizbeginn abgelesen, für N1 der größte negative Ausschlag zwischen 320 und 500 ms nach Reizbeginn und für P2 der größte positive Ausschlag zwischen 450 und 800 ms nach Reizbeginn. (Kobal und Plattig 1978, Kobal 1981). Die N1P2-Amplitude beschreibt die Potenzialschwankung in Mikrovolt zwischen den Latenzen N1 und P2. Definitionsgemäß werden P1 und N1 der frühen Komponente zugeordnet und P2 wird der späten Komponente zugeordnet (Olofsson und Nordin 2004).

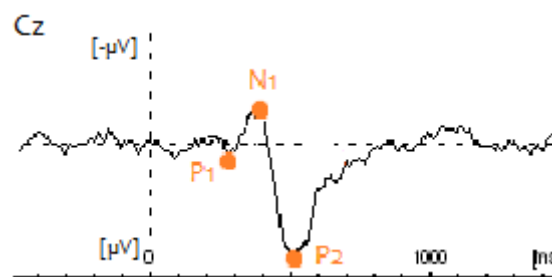


Abb. 27: Definition der Amplitude und Latenzen anhand eines Beispiels von Proband 3

3.5 Versuchsdurchführung

Zunächst wurde für jeden Probanden der SDI-Wert bestimmt, um zu prüfen, ob es sich um einen Normosmiker handelt. Beim Prüfen der beidseitigen n-Butanolschwelle, wurde außerdem beim Schnüffelvorgang akustisch eingeschätzt, ob eine beidseits freie Nasenatmung oder eine einseitige Obstruktion vorliegt. Nach einer ausreichend langen Pause wurde den Probanden die Handhabung eines Trackingspiels von SOPeRa erklärt, das die Probanden während der Messung über einen Monitor vor sich sehen und mittels Joystick steuern konnten. Außerdem wurde den Probanden die Atemtechnik des velopharyngealen

Verschlusses vermittelt und durch Vorhalten eines Wattestückes vor die Nase die korrekte Ausführung überprüft. Hierbei wird durch Kontraktion der Rachenhinterwand und Anhebung des Gaumensegels der Nasopharynx gegen den Oropharynx abgedichtet. Die Probanden atmeten während der Messungen durch den Mund, während die Olfaktometerluft in die Nase strömt, sodass eine Durchmischung von Atemluft und Olfaktometerluft verhindert wurde.

Für die Messung saßen die Probanden bequem in einem ruhigen Raum. Nach dem Anbringen der EEG-Elektroden, Positionierung des Nasenstücks des Olfaktometer sowie des Monitors und dem Aufsetzen der Kopfhörer wurden das Tracking-Spiel und die Messungen gestartet. Für die Messungen lief über die Olfaktometer-Software jeweils eine randomisierte Reizfolge von insgesamt 40 Reizen, wobei immer mindestens 18 und höchstens 22 Reize eines Duftstoffes enthalten waren. Die Reizabgabe erfolgte mit einem ISI von 35 Sekunden.

Während der gesamten Versuchsdurchführung atmeten die Probanden gemäß der Technik des velopharyngealen Verschlusses und hörten über die Kopfhörer weißes Rauschen mit einer Stärke von 50 db um Nebengeräusche des Olfaktometers auszublenden. Sie versuchten beim laufenden Tracking-Spiel möglichst genau einen Punkt, den sie über einen Joystick steuern konnten, in einem größeren, sie bewegenden Quadrat zu halten. Nach jeder Reizabgabe wurde den Probanden vom Untersucher auf dem Monitor ein Balken eingeblendet, über den sie angeben konnten, ob der Reiz wahrgenommen wurde oder nicht. Außerdem wurde für das jeweils dem Reiz vorausgehende Interstimulusintervall der erreichte Prozentsatz für die Genauigkeit, mit der der Proband den Punkt im Quadrat halten konnte, erfasst. Aufgrund des kurzen ISI, in dem eine ausführliche Reizbewertung schwierig gewesen wäre, und um die Probanden nicht zu überfordern, erfolgte keine Evaluation der Reizstärke.



Abb. 28: Tracking-Spiel von SOPeRa während einer Messung

Die Reizung erfolgte bei allen Probanden zuerst auf der rechten Nasenseite mit geschlossener linker Nasenseite, anschließend auf der linken Nasenseite mit geschlossener rechter Nasenseite. Hierfür wurde die jeweils nicht gereizte Nasenseite mit Schaumstoff verschlossen. Im Anschluss daran erfolgten die beiden offenen Messungen zuerst auf der rechten, dann auf der linken Nasenseite. Zwischen jeder Teilmessung wurde die Aufrechterhaltung des velopharyngealen Verschlusses geprüft und es war auf Wunsch des Probanden auch eine kurze Unterbrechung möglich. Insgesamt betrug die Versuchsdauer für jeden Probanden ca. drei Stunden.



Abb. 29: Proband während der Messung

3.6 Auswertung der Daten

Die Auswertung aller erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm PASW Statistic 20 von SPSS.

Die Auswertung der SDI-Werte wurde mittels Häufigkeitsverteilung und Boxplot-Diagramm durchgeführt. Die Schwellenwerte der Probanden für n-Butanol und die daraus resultierenden unterschiedlichen SDI-Werte wurden für die rechte und linke Nasenseite getrennt bestimmt.

Nach Prüfung auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde aufgrund der kleinen Stichprobe eine rm-ANOVA für Messwiederholungen mit Greenhouse-Geisser-Korrektur der Freiheitsgrade verwendet. Es wurden drei Innersubjektfaktoren definiert: 1. stimulierte Nasenseite (rechts oder links), 2. kontralaterale Nasenseite (offen oder geschlossen) und 3. die Ableitpositionen (F_z , C_z , P_z , C_3 und C_4). Außerdem wurde als vierter

Faktor der Reizstoff (H_2S oder CO_2) berücksichtigt. Die Faktoren Stimulus, stimulierte Nasenseite, kontralaterale Nasenseite und Ableiteposition wurden für alle Latenzen sowie die N1P2-Amplitude einzeln sowie in allen möglichen Kombinationsmöglichkeiten analysiert. Beim Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes wurde eine Post-hoc-Analyse nach Bonferroni durchgeführt.

Es wurde außerdem analysiert, wie viele Reize insgesamt sowie bei den verschiedenen Reizmodi nicht wahrgenommen wurden und um welchen Reizstoff es sich jeweils handelte. Um zu prüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen den wahrgenommenen Reizen und der Aufmerksamkeit des Probanden bei Reizgabe gibt, wurden die wahrgenommenen bzw. nicht wahrgenommenen Reize mit den jeweils zugehörigen Ergebnissen für die Vigilanzstärke beim Tracking-Spiel von SOPeRa verglichen.

Es wurde die bivariate Korrelation nach Pearson bestimmt. Weiterhin wurde zur genaueren Analyse der Daten ein gemischtes lineares Modell angewendet, worin die Wahrnehmung als fester Effekt sowie die Reizart als Zufallseffekt berücksichtigt wurden. Weiterhin wurden Reizwiederholungen als Zwischensubjektfaktoren bei den Probanden berücksichtigt. Die gemessene Genauigkeit stellt den Innersubjektfaktor dar. Außerdem wurde mittels Friedmann-Test überprüft, ob die Aufmerksamkeit im Verlauf der Messung nachließ. Dieser Test wurde aufgrund der fehlenden Normalverteilung der Ergebnisse für die Vigilanzstärke verwendet. Bei der Auswertung wurden die beiden Probanden ausgeschlossen, bei denen überhaupt keine evozierten Potenziale ableitbar waren bzw. die Messung für den Reizstoff CO_2 nicht verwendet werden konnte.

Bei allen Tests wurde von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 5 % betrug, die Signifikanz p also bei höchstens 0,05 lag.

4. Ergebnisse

4.1 Auswertung der Sniffin' Sticks

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Sniffin' Sticks konnten alle 18 Probanden berücksichtigt werden.

4.1.1 Schwellenwerte für n-Butanol

Für die rechte Nasenseite lagen die Schwellenwerte für n-Butanol zwischen 6,25 und 12,75, der Mittelwert lag bei 7,97, der Median bei 7,75.

Tab. 2: deskriptive Schwellenwertstatistik für n-Butanol, rechte Nasenseite

N	Gültig	18
	Fehlend	0
Mittelwert		7,9722
Median		7,7500
Standardabweichung		1,44479
Minimum		6,25
Maximum		12,75
Perzentile	25	6,9375
	75	8,3125

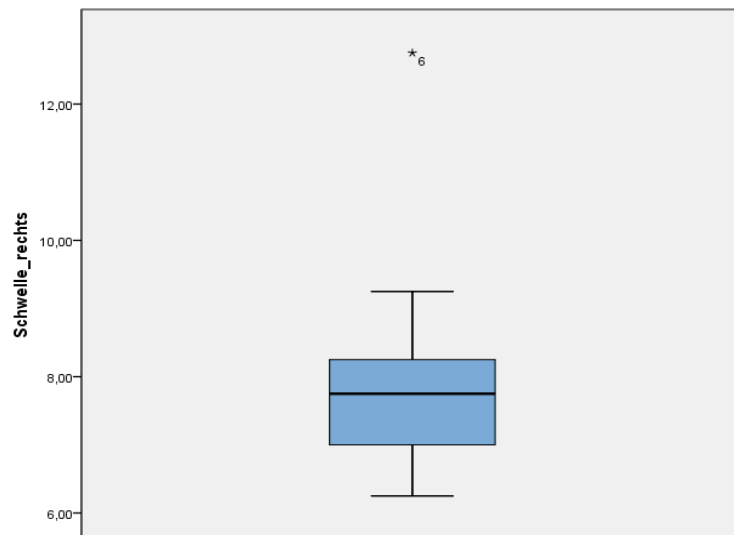


Abb. 30: Boxplot-Diagramm der Schwelle für n-Butanol, rechte Nasenseite

Für die linke Nasenseite lagen die Schwellenwerte für n-Butanol zwischen 6,5 und 12,75. Der Mittelwert lag bei 7,94, der Median bei 7,62.

Tab. 3: deskriptive Schwellenwertstatistik für n-Butanol, linke Nasenseite

N	Gültig	18
	Fehlend	0
Mittelwert		7,94
Median		7,62
Standardabweichung		1,49
Minimum		6,50
Maximum		12,75
Perzentile	25	6,75
	75	8,56

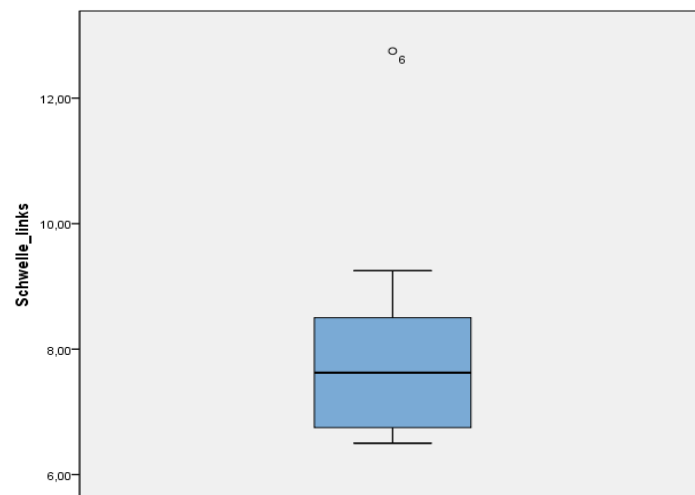


Abb. 31: Boxplotdiagramm der Schwelle für n-Butanol, linke Nasenseite

4.1.2 Diskrimination

Bei der birhinen Diskriminationsaufgabe wurden von den Probanden mindestens 11 und maximal alle 16 Stifte richtig identifiziert. Der Mittelwert lag bei 14,33, der Median bei 15.

Tab. 4: deskriptive Statistik der Diskriminationsaufgabe, birhin

N	Gültig	18
	Fehlend	0
Mittelwert		14,33
Median		15,00
Standardabweichung		1,749
Minimum		11
Maximum		16
Perzentile	25	12,75
	75	16,00

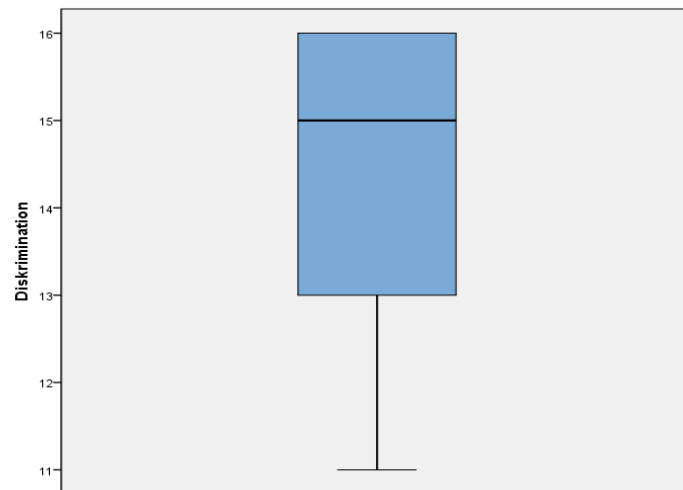


Abb. 32: Boxplot-Diagramm der Diskriminationsaufgabe, birhin

4.1.3 Identifikation

Bei der birhinen Identifikationsaufgabe wurden von den Probanden mindestens 12 und maximal alle 16 Gerüche korrekt identifiziert. Der Mittelwert betrug 14,22, der Median 14.

Tab. 5: deskriptive Statistik der Identifikationsaufgabe, birhin

N	Gültig	18
	Fehlend	0
Mittelwert		14,22
Median		14,00
Standardabweichung		1,003
Minimum		12
Maximum		16
Perzentile	25	14,00
	75	15,00

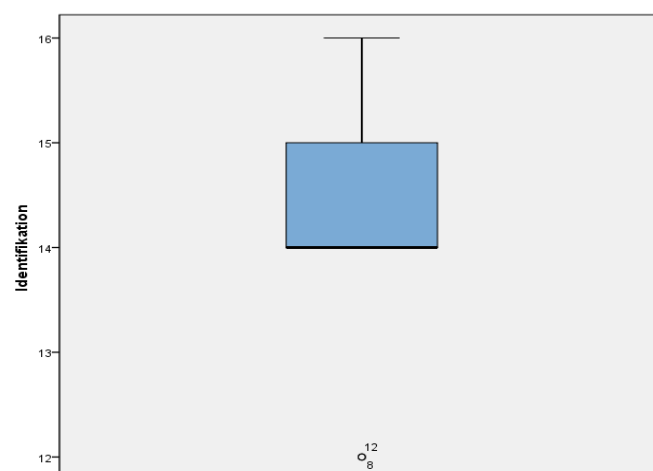


Abb. 33: Boxplot-Diagramm der Identifikationsaufgabe, birhin

4.1.4 SDI-Werte

Die SDI-Werte der Probanden für die rechte Nasenseite lagen zwischen 31,50 und 39,75. Der Mittelwert lag bei 36,53, der Median bei 37,25.

Tab. 6: deskriptive Statistik der SDI-Werte, rechte Nasenseite

N	Gültig	18
	Fehlend	0
Mittelwert		36,53
Median		37,25
Standardabweichung		2,29
Minimum		31,50
Maximum		39,75
Perzentile	25	35,19
	75	37,88

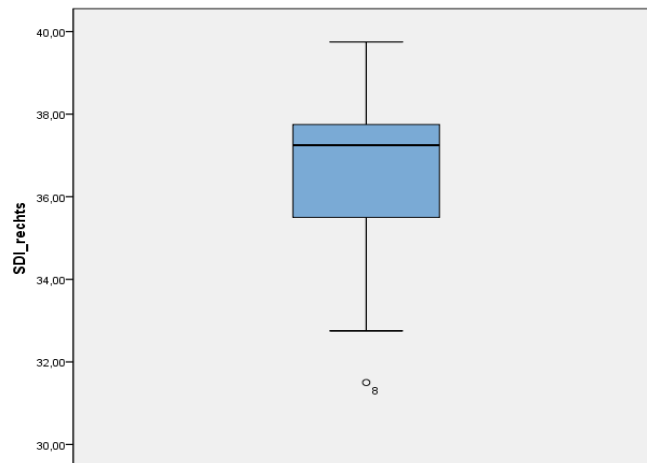


Abb. 34: Boxplot-Diagramm der SDI-Werte, rechte Nasenseite

Für die linke Nasenseite lagen die SDI-Werte der Probanden zwischen 31,00 und 39,75. Der Mittelwert lag bei 36,51, der Median bei 37,50.

Tab. 7: deskriptive Statistik der SDI-Werte, linke Nasenseite

N	Gültig	18
	Fehlend	0
Mittelwert		36,51
Median		37,50
Standardabweichung		2,512
Minimum		31,00
Maximum		39,75
Perzentile	25	35,18
	75	38,31

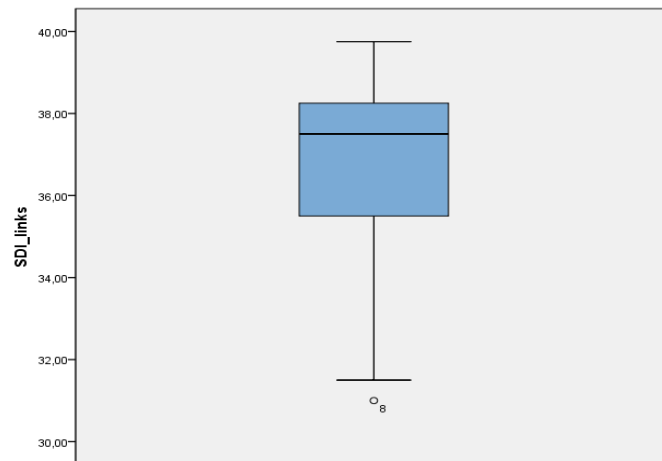


Abb. 35: Boxplot-Diagramm der SDI-Werte, linke Nasenseite

Alle Probanden, die an der Testung mit den Sniffin' Sticks teilnahmen, waren Normosmiker mit SDI-Werten über 30,3 und konnten somit auch an der objektiven Olfaktometrie teilnehmen.

4.2 Statistische Auswertung der evozierten Potenziale

Für die Auswertung der OEPs konnten 17 der 18 Messungen verwendet werden, für die der CSSEPs 16. Bei einem Probanden zeigten sich im EEG für beide Reizstoffe überhaupt keine Potenziale, obwohl die weit überwiegende Zahl der Reize wahrgenommen wurde. Bei einem weiteren Probanden konnten die Reizantworten auf die Reizung mit CO₂ wegen zu starker Artefaktbildung nicht verwendet werden.

Sowohl bei der einseitigen Reizmethode als auch bei der streng einseitigen Reizmethode mit verschlossener ungereizter Nasenseite waren olfaktorische und chemosomatosensorische Potenziale ableitbar. Die Alternativhypothese H_A wird somit bestätigt, die Nullhypothese H_0 abgelehnt.

Es erfolgte zunächst die Bestimmung der Mittelwerte und Standardabweichungen für alle Amplituden und Latenzen sowie die Überprüfung auf Normalverteilung mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests:

Nullhypothese H_0 : Bei den getesteten Parametern liegt eine Normalverteilung vor.

Alternativhypothese H_A : Bei den getesteten Parametern liegt keine Normalverteilung vor.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test, welcher im Anhang dieser Arbeit zu finden ist, bestätigte die theoretische Annahme einer Normalverteilung der Messwerte. Für H₂S liegt der kritische Wert bei einer Stichprobenzahl von N=17 bei 0,318 und für CO₂ bei einer Stichprobenzahl von N=16 bei 0,3273. Beim Überschreiten dieser Werte läge mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% keine Normalverteilung vor. Die exakte zweiseitige Signifikanz ist ebenfalls immer größer als 0,05, weshalb die Arbeitshypothese einer Normalverteilung auf dem 5%-Signifikanzniveau nicht verworfen werden kann.

Die rm-ANOVA mit der Greenhouse-Geisser-Korrektur, welche die drei Innersubjektfaktoren stimulierte Nase, kontralaterale Nase und Ableiteposition sowie den Reizstoff berücksichtigt, zeigt, dass sowohl für die stimulierte Nasenseite (p zwischen 0,228 und 0,897) als auch für die kontralaterale Nasenseite (p zwischen 0,367 und 0,842) kein signifikanter Unterschied besteht. Die Alternativhypothesen müssen somit abgelehnt und die Nullhypothesen angenommen werden. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Einfluss des Reizstoffes (p zwischen <0,001 und 0,001), weshalb hier die Alternativhypothese H_A angenommen und die Nullhypothese H₀ abgelehnt werden kann. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Ableiteposition auf die N1P2-Amplitude (F [df: 4] = 11,725, p<0,001). Für die Interaktion „stimulierte Nase*kontralaterale Nase“ zeigten sich signifikant längere P2-Latenzen bei rechtsseitiger Reizung mit geschlossener linker Nase als bei rechtsseitiger Reizung mit offener linker Nase (p=0,036). Weiterhin zeigten sich signifikante Unterschiede bei der N1P2-Amplitude für die Interaktion „Stimulanz*Ableiteposition“ (p=0,001). Hier ergaben sich für alle fünf Ableitepositionen signifikant größere Amplituden nach Reizung mit CO₂. Für die Interaktion „Stimulanz*stimulierte Nase*kontralaterale Nase“ zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede (p=0,023).

Tab. 8: rm-ANOVA mit Greenhouse-Geisser-Korrektur für alle Latenzen und N1P2-Amplitude

Latenz P1					
Effekt	Quadratsumme vom Typ III	df [un-korrigiert]	Mittel der Quadrate	F	p
Stimulanz	927354,756	1,000 [1]	927354,756	21,395	,000
stimulierte Nase	5748,006	1,000 [1]	5748,006	,352	,562
kontralaterale Nase	6916,900	1,000 [1]	6916,900	,866	,367
Ableiteposition	1781,553	2,831 [4]	629,333	,847	,470
Stimulanz*stimulierte Nase	27222,306	1,000 [1]	27222,306	1,484	,242
Stimulanz*kontralaterale Nase	20930,625	1,000 [1]	20930,625	2,090	,169
stimulierte Nase*kontralaterale Nase	25908,100	1,000 [1]	25908,100	2,793	,115
Stimulanz*stimulierte Nase*kontralaterale Nase	13286,025	1,000 [1]	13286,025	1,798	,200
Stimulanz*Ableiteposition	6663,603	2,421 [4]	2752,355	2,229	,113
stimulierte Nase*Ableiteposition	3093,041	3,053 [4]	1013,067	,995	,405
Stimulanz*stimulierte Nase*Ableiteposition	3547,616	2,304 [4]	1539,488	1,208	,316

kontralaterale Nase*Ableiteposition	1958,647	2,653 [4]	738,313	,926	,427
Stimulanz*kontralaterale Nase*Ableiteposition	302,547	2,749 [4]	110,044	,123	,935
stimulierte Nase*kontralaterale Nase *	1744,384	2,925 [4]	596,353	,577	,629
Ableiteposition					
Stimulanz*stimulierte Nase*kontralaterale Nase*	772,959	2,893 [4]	267,181	,394	,751
Ableiteposition					

Latenz N1

Effekt	Quadratsumme vom Typ III	df [un-korrigiert]	Mittel der Quadrate	F	p
Stimulanz	722534,400	1,000 [1]	722534,400	15,469	,001
stimulierte Nase	801,025	1,000 [1]	801,025	,017	,897
kontralaterale Nase	25553,025	1,000 [1]	25553,025	,851	,371
Ableiteposition	11992,850	2,944 [4]	4074,308	1,676	,187
Stimulanz*stimulierte Nase	48650,625	1,000 [1]	48650,625	1,236	,284
Stimulanz*kontralaterale Nase	3222,025	1,000 [1]	3222,025	,138	,716
stimulierte Nase*kontralaterale Nase	722,500	1,000 [1]	722,500	,044	,836
Stimulanz*stimulierte Nase*kontralaterale Nase	7075,600	1,000 [1]	7075,600	,317	,582
Stimulanz*Ableiteposition	6374,850	2,475 [4]	2575,485	,909	,430
stimulierte Nase*Ableiteposition	10484,350	2,467 [4]	4250,361	1,343	,275
Stimulanz*stimulierte Nase*Ableiteposition	4144,750	2,546 [4]	1628,231	,530	,636
kontralaterale Nase*Ableiteposition	3202,100	2,621 [4]	1221,540	,595	,600
Stimulanz*kontralaterale Nase*Ableiteposition	858,100	2,767 [4]	310,100	,193	,887
stimulierte Nase*kontralaterale Nase*	6724,250	2,940 [4]	2287,115	1,113	,353
Ableiteposition					
Stimulanz*stimulierte Nase*kontralaterale Nase*	3124,150	2,612 [4]	1196,072	,717	,530
Ableiteposition					

Latenz P2

Effekt	Quadratsumme vom Typ III	df [un-korrigiert]	Mittel der Quadrate	F	p
Stimulanz	3569913,127	1,000 [1]	3569913,127	56,903	,000
stimulierte Nase	2468,827	1,000 [1]	2468,827	,158	,697
kontralaterale Nase	904,877	1,000 [1]	904,877	,041	,842
Ableiteposition	13860,712	3,022 [4]	4586,644	1,730	,174
Stimulanz*stimulierte Nase	3093,202	1,000 [1]	3093,202	,312	,585
Stimulanz*kontralaterale Nase	44372,252	1,000 [1]	44372,252	2,996	,104
stimulierte Nase*kontralaterale Nase	83379,727	1,000 [1]	83379,727	5,305	,036
Stimulanz*stimulierte Nase*kontralaterale Nase	40944,002	1,000 [1]	40944,002	2,696	,121
Stimulanz*Ableiteposition	4506,850	2,391 [4]	1884,993	,449	,677
stimulierte Nase*Ableiteposition	9682,900	2,472 [4]	3916,269	1,256	,301
Stimulanz*stimulierte Nase*Ableiteposition	4893,462	2,416 [4]	2025,386	,564	,606
kontralaterale Nase*Ableiteposition	4599,475	3,469 [4]	1325,719	,912	,453
Stimulanz*kontralaterale Nase*Ableiteposition	3858,037	3,262 [4]	1182,543	,609	,626
stimulierte Nase*kontralaterale Nase*	10372,312	2,853 [4]	3635,047	1,670	,190
Ableiteposition					
Stimulanz*stimulierte Nase*kontralaterale Nase*	5680,600	2,474 [4]	2296,360	,712	,526
Ableiteposition					

Amplitude N1P2

Effekt	Quadratsumme vom Typ III	df [un-korrigiert]	Mittel der Quadrate	F	p
Stimulanz	22219,793	1,000 [1]	22219,793	40,892	,000
stimulierte Nase	170,002	1,000 [1]	170,002	1,578	,228
kontralaterale Nase	67,815	1,000 [1]	67,815	,542	,473
Ableiteposition	2181,219	1,658 [4]	1315,455	11,725	,000
Stimulanz*stimulierte Nase	39,497	1,000 [1]	39,497	,656	,431
Stimulanz*kontralaterale Nase	274,275	1,000 [1]	274,275	2,393	,143

stimulierte Nase*kontralaterale Nase	45,684	1,000 [1]	45,684	,422	,526
Stimulanz*stimulierte Nase*kontralaterale Nase	353,415	1,000 [1]	353,415	6,360	,023
Stimulanz*Ableiteposition	1488,016	1,635 [4]	910,375	9,650	,001
stimulierte Nase*Ableiteposition	96,654	2,480 [4]	38,978	2,729	,067
Stimulanz*stimulierte Nase*Ableiteposition	18,011	3,365 [4]	5,353	,616	,626
kontralaterale Nase*Ableiteposition	11,242	2,750 [4]	4,089	,255	,841
Stimulanz*kontralaterale Nase*Ableiteposition	30,318	3,070 [4]	9,876	,876	,463
stimulierte Nase*kontralaterale Nase*Ableiteposition	20,447	3,012 [4]	6,789	,833	,483
Stimulanz*stimulierte Nase*kontralaterale Nase*Ableiteposition	63,934	2,186 [4]	29,253	1,862	,168

Für die beiden Reizstoffe CO₂ und H₂S zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen allen Amplituden und Latenzen (P1: F[df: 1]=21,395, p<0,001; N1: F[df: 1]=15,469, p=0,001; P2: F[df: 1]=56,903, p=0,001; N1P2: F[df: 1]=40,892, p<0,001. Bei der Post-hoc-Analyse ergaben sich im Paarvergleich signifikant längere P1- und N1-Latenzen sowie größere N1P2-Amplituden nach Stimulation mit CO₂ (P1: p<0,001, N1: p=0,001, N1P2: p<0,001) sowie signifikant längere P2-Latenzen nach Stimulation mit H₂S (p jeweils<0,001).

Tab. 9: Paarvergleich aller Latenzen und der N1P2-Amplitude der beiden Reizstoffe

Latenz / Amplitude	(I)Stimulanz	(J)Stimulanz	Mittelwert	Standardfehler	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	p ^a
P1	H ₂ S	CO ₂	185,144	6,090	-76,131*	16,459	,000
	CO ₂	H ₂ S	261,275	14,271	76,131*	16,459	,000
N1	H ₂ S	CO ₂	278,938	11,559	-67,200*	17,086	,001
	CO ₂	H ₂ S	346,138	12,079	67,200*	17,086	,001
P2	H ₂ S	CO ₂	700,713	27,319	149,372*	19,802	,000
	CO ₂	H ₂ S	551,341	15,181	-149,372*	19,802	,000
Amp (N1P2)	H ₂ S	CO ₂	14,605	,812	-11,784*	1,843	,000
	CO ₂	H ₂ S	26,390	2,295	11,784*	1,843	,000

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

Es zeigte sich außerdem eine signifikante Abhängigkeit der N1P2-Amplitude von der Ableiteposition (F[df: 4]=11,539, p<0,001), wobei die C_z-Amplitude signifikant am größten ist. Im Paarvergleich waren C_z>F_z (p<0,001), C_z>P_z (p=0,007), C_z>C₃ (p<0,001) und C_z>C₄ (p=0,002).

Tab. 10: geschätzte Randmittel und Paarvergleich der N1P2-Amplitude für alle Ableitepositionen

Ableiteposition	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
F _z	21,116	1,886	17,096	25,136

C _z	23,837	1,917	19,752	27,922
P _z	18,784	,931	16,801	20,768
C ₃	19,219	1,488	16,048	22,390
C ₄	19,531	1,311	16,737	22,324

(I)Ableiteposition	(J)Ableiteposition	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	p ^a
C _z	F _z	2,721 [*]	,485	,000
	P _z	5,053 [*]	1,195	,007
	C ₃	4,618 [*]	,661	,000
	C ₄	4,306 [*]	,864	,002

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

Bei der Einzelbetrachtung der Reizstoffe konnten für H₂S im Paarvergleich keine signifikanten Unterschiede für die stimulierte Nasenseite (p zwischen 0,205 und 0,910) und den Zustand der kontralateralen Nase (p zwischen 0,413 und 0,823) nachgewiesen werden. Außerdem zeigten sich keine signifikanten Interaktionen zwischen stimulierter Nase und kontralateraler Nase (p zwischen 0,117 und 0,959), stimulierter Nase und Ableiteposition (p zwischen 0,187 und 0,714), kontralateraler Nase und Ableiteposition (p zwischen 0,610 und 0,744) sowie stimulierter Nase, kontralateraler Nase und Ableiteposition (p zwischen 0,329 und 0,769).

Tab. 11: rm-ANOVA mit Greenhouse-Geisser-Korrektur für H₂S

Latenz P1

Effekt	Quadratsumme vom Typ III	df [un-korrigiert]	Mittel der Quadrate	F	p
stimulierte Nase	49104,106	1,000 [1]	49104,106	1,746	,205
kontralaterale Nase	4536,953	1,000 [1]	4536,953	,337	,570
Ableiteposition	4083,647	2,586 [4]	1578,946	1,244	,301
stimulierte Nase*kontralaterale Nase	1432,953	1,000 [1]	1432,953	,118	,736
stimulierte Nase*Ableiteposition	5153,953	3,065 [4]	1681,682	1,288	,289
kontralaterale Nase*Ableiteposition	844,871	2,680 [4]	315,275	,383	,744
stimulierte Nase*kontralaterale Nase*Ableiteposition	2159,224	2,709 [4]	797,168	,635	,581

Latenz N1

Effekt	Quadratsumme vom Typ III	df [un-korrigiert]	Mittel der Quadrate	F	p
stimulierte Nase	58295,012	1,000 [1]	58295,012	1,013	,329
kontralaterale Nase	12192,047	1,000 [1]	12192,047	,273	,609
Ableiteposition	8140,894	2,330 [4]	3494,206	,998	,389
stimulierte Nase*kontralaterale Nase	87,012	1,000 [1]	87,012	,003	,959
stimulierte Nase*Ableiteposition	4154,635	2,747 [4]	1512,327	,433	,714
kontralaterale Nase*Ableiteposition	3190,776	2,399 [4]	1330,206	,555	,610
stimulierte Nase*kontralaterale Nase*Ableiteposition	7379,106	2,289 [4]	3223,395	1,176	,325

Latenz P2

Effekt	Quadratsumme vom Typ III	df [un-korrigiert]	Mittel der Quadrate	F	p
stimulierte Nase	411,400	1,000 [1]	411,400	,013	,910
kontralaterale Nase	1636,812	1,000 [1]	1636,812	,052	,823

Ableiteposition	9866,400	2,330 [4]	3455,507	,618	,599
stimulierte Nase*kontralaterale Nase	74888,576	1,000 [1]	74888,576	2,741	,117
stimulierte Nase*Ableiteposition	18563,247	2,747 [4]	6898,212	1,490	,233
kontralaterale Nase*Ableiteposition	4303,247	2,399 [4]	1265,440	,484	,718
stimulierte Nase*kontralaterale Nase*Ableiteposition	8837,365	2,289 [4]	3261,071	,796	,492

Amplitude N1P2

Effekt	Quadratsumme vom Typ III	df [un-korrigiert]	Mittel der Quadrate	F	p
stimulierte Nase	94,649	1,000 [1]	94,649	1,035	,324
kontralaterale Nase	55,890	1,000 [1]	55,890	,706	,413
Ableiteposition	495,768	2,855 [4]	177,375	10,020	,000
stimulierte Nase*kontralaterale Nase	35,582	1,000 [1]	35,582	,371	,551
stimulierte Nase*Ableiteposition	48,709	2,691 [4]	19,009	1,706	,187
kontralaterale Nase*Ableiteposition	13,474	3,401 [4]	4,420	,485	,697
stimulierte Nase*kontralaterale Nase*Ableiteposition	10,168	2,710 [4]	4,103	,326	,769

Für die N1P2-Amplitude lagen für die Ableiteposition signifikante Unterschiede vor. Die N1P2-Amplitude war am größten an der Position C_z . Im Paarvergleich waren $C_z > F_z$ ($p=0,003$), $C_z > C_3$ ($p<0,001$), $C_z > C_4$ ($p=0,002$) und $C_z = P_z$ ($p=1,000$).

Tab. 12: geschätzte Randmittel und Paarvergleich der N1P2-Amplitude von H_2S für die einzelnen Ableitepositionen

Ableiteposition	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
F_z	14,410	1,020	12,249	16,572
C_z	16,748	1,030	14,565	18,932
P_z	15,757	,679	14,317	17,196
C_3	13,223	,863	11,395	15,052
C_4	14,586	,954	12,564	16,607

(I)Ableiteposition	(J)Ableiteposition	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	p^a
C_z	F_z	2,338*	,511	,003
	P_z	,992	,641	1,000
	C_3	3,525*	,553	,000
	C_4	2,163*	,452	,002

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Ableitepositionen für die P1- ($p=0,392$) und P2-Latenz ($p=0,646$). In der Post-hoc-Analyse nach Bonferroni war im Paarvergleich die N1-Latenz an der Position C_3 jedoch signifikant länger als an C_z ($p=0,039$). Für alle anderen Positionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p zwischen 0,308 und 1,000)

Tab. 13: geschätzte Randmittel und Paarvergleich der N1-Latenz von H₂S für die einzelnen Ableitepositionen

Ableiteposition	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
F _z	284,382	13,006	256,812	311,953
C _z	270,235	11,246	246,394	294,077
P _z	279,676	12,173	253,871	305,482
C ₃	280,088	11,350	256,027	304,150
C ₄	282,618	11,744	257,722	307,513

(I)Ableiteposition	(J)Ableiteposition	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	p ^a
C _z	F _z	-14,147	9,150	1,000
	P _z	-9,441	6,716	1,000
	C ₃	-9,853 *	2,920	,039
	C ₄	-12,382	5,229	,308

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

Für CO₂ zeigte sich für die Greenhouse-Geisser-Korrektur ebenfalls kein signifikanter Unterschied für die Reizseite (p zwischen 0,429 und 0,934). Jedoch lag für die P1-Latenz ein signifikanter Unterschied für den Zustand der kontralateralen Nase vor (p=0,025). Ebenso lag für die N1P2-Amplitude ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Ableitepositionen vor (p zwischen <0,001 und 0,001). Für die P2-Latenz zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Ableitepositionen (p=0,039), für die P1- (p=0,099) und N1-Latenz (p=0,177) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Ableitepositionen. Für die Interaktion stimulierte Nase*kontralaterale Nase lag für die P1-Latenz (p=0,006) als auch für die N1P2-Amplitude (p=0,047) ein signifikanter Unterschied vor. Die P1-Latenz war nach rechtsseitiger Stimulation mit geschlossener linker Nase signifikant länger als nach rechtsseitiger Stimulation mit offener linker Nase. Die N1P2-Amplitude war nach linksseitiger Stimulation und offener rechter Nase signifikant größer als nach linksseitiger Stimulation mit geschlossener rechter Nase.

Tab. 14: rm-ANOVA mit Greenhouse-Geisser-Korrektur für CO₂

Latenz P1					
Effekt	Quadratsumme vom Typ III	df [unkorrigiert]	Mittel der Quadrate	F	p
stimulierte Nase	3976,200	1,000 [1]	3976,200	,572	,461
kontralaterale Nase	25956,013	1,000 [1]	25956,013	6,183	,025
Ableiteposition	3841,331	2,524 [4]	1521,970	2,334	,099
stimulierte Nase*kontralaterale Nase	38150,113	1,000 [1]	38150,113	10,362	,006
stimulierte Nase*Ableiteposition	1315,331	2,487 [4]	328,833	,723	,520
kontralaterale Nase*Ableiteposition	1316,519	2,712 [4]	485,436	,584	,612

stimulierte Nase*kontralaterale Nase*Ableiteposition	339,669	2,634 [4]	128,973	,247	,839
--	---------	-----------	---------	------	------

Latenz N1

Effekt	Quadratsumme vom Typ III	df [un-korrigiert]	Mittel der Quadrate	F	p
stimulierte Nase	18483,200	1,000 [1]	18483,200	,662	,429
kontralaterale Nase	5313,800	1,000 [1]	5313,800	,651	,432
Ableiteposition	9771,200	2,420 [4]	4037,615	1,778	,177
stimulierte Nase*kontralaterale Nase	6160,050	1,000 [1]	6160,050	,861	,368
stimulierte Nase*Ableiteposition	9828,800	2,862 [4]	3434,332	1,795	,165
kontralaterale Nase*Ableiteposition	927,700	2,734 [4]	339,276	,250	,844
stimulierte Nase*kontralaterale Nase*Ableiteposition	2400,700	2,095 [4]	1145,959	,636	,543

Latenz P2

Effekt	Quadratsumme vom Typ III	df [un-korrigiert]	Mittel der Quadrate	F	p
stimulierte Nase	17,578	1,000 [1]	17,578	,007	,934
kontralaterale Nase	28975,078	1,000 [1]	28975,078	2,434	,140
Ableiteposition	10305,763	2,024 [4]	5092,824	3,607	,039
stimulierte Nase*kontralaterale Nase	3733,278	1,000 [1]	3733,278	,400	,537
stimulierte Nase*Ableiteposition	575,312	1,681 [4]	342,287	,118	,856
kontralaterale Nase*Ableiteposition	3284,062	2,368 [4]	1386,808	1,640	,205
stimulierte Nase*kontralaterale Nase*Ableiteposition	5675,113	2,131 [4]	2662,827	2,199	,125

Amplitude N1P2

Effekt	Quadratsumme vom Typ III	df [un-korrigiert]	Mittel der Quadrate	F	p
stimulierte Nase	22,807	1,000 [1]	22,807	,251	,623
kontralaterale Nase	307,426	1,000 [1]	307,426	1,954	,182
Ableiteposition	3178,743	1,505 [4]	2112,551	10,778	,001
stimulierte Nase*kontralaterale Nase	326,614	1,000 [1]	326,614	4,665	,047
stimulierte Nase*Ableiteposition	74,432	2,999 [4]	24,822	2,072	,117
kontralaterale Nase*Ableiteposition	35,937	2,609 [4]	13,773	,687	,546
stimulierte Nase*kontralaterale Nase*Ableiteposition	70,418	2,951 [4]	23,863	2,514	,072

In der Post-hoc-Analyse nach Bonferroni erwies sich im Paarvergleich die P1-Latenz mit geschlossener kontralateraler Nasenseite signifikant länger als mit offener kontralateraler Nasenseite ($F[df: 1]=6,183$, $p=0,025$).

Tab. 15: Paarvergleich der P1-Latenz von CO₂ für den Zustand der kontralateralen Nasenseite

(I)kontralaterale Nase	(J)kontralaterale Nase	Mittelwert	Standardfehler	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	p ^a
geschlossen	offen	270,281	15,757	18,012 [*]	7,244	,025
offen	geschlossen	252,269	13,612	-18,012 [*]	7,244	,025

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

Die N1P2-Amplitude zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Ableitepositionen ($F[4]=8,923$, $p=0.001$). Die N1P2-Amplitude war am größten an der Position C_z . Im Paarvergleich war $C_z > F_z$ ($p=0,021$), $C_z > P_z$ ($p=0,005$), $C_z > C_3$ ($p<0,001$) und $C_z > C_4$ ($p=0,006$).

Tab. 16: geschätzte Randmittel und Paarvergleich der N1P2-Amplitude von CO_2 für die einzelnen Ableitepositionen

Ableiteposition	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
F_z	28,316	3,226	21,440	35,192
C_z	31,240	3,038	24,766	37,715
P_z	21,967	1,242	19,320	24,615
C_3	25,435	2,400	20,319	30,551
C_4	24,990	2,003	20,721	29,258

(I)Ableiteposition	(J)Ableiteposition	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	p^a
C_z	F_z	2,924*	,787	,021
	P_z	9,273*	2,100	,005
	C_3	5,805*	1,032	,000
	C_4	6,251*	1,434	,006

*. Die mittlere Differenz ist auf dem ,05-Niveau signifikant.

a. Anpassung für Mehrfachvergleiche: Bonferroni.

Bei der Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte sich außerdem ein signifikanter Effekt der Ableiteposition für die P2-Latenz. Dieser konnte jedoch nur ohne Bonferroni-Anpassung für Mehrfachvergleiche bestätigt werden ($P_z > F_z$, $p=0,027$). Mit der von uns verwendeten Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche ergab sich hier im Paarvergleich kein signifikanter Unterschied (p zwischen 0,207 und 1,000).

4.3 Zusammenhang zwischen Reizwahrnehmung und Aufmerksamkeit der Probanden

Nullhypothese H_0 : Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Reizwahrnehmung und der Aufmerksamkeit des Probanden während der Versuchsdurchführung.

Alternativhypothese H_A : Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Reizwahrnehmung und der Aufmerksamkeit des Probanden während der Versuchsdurchführung.

Es wurden von insgesamt 2880 Reizen von den Probanden 2691 Reize (93,4%) wahrgenommen und 189 Reize (6,6%) nicht wahrgenommen.



Abb. 36: wahrgenommene Reize (grün) und nicht wahrgenommene Reize (blau)

Insgesamt wurden 90,6% aller H₂S-Reize und 96,3% aller CO₂-Reize wahrgenommen.

Tab. 17: Häufigkeitsverteilung der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize für H₂S und CO₂

Reiz	wahrgenommen	%	nicht wahrgenommen	%	gesamt	%
1 – H ₂ S	1305	90,63	135	9,38	1440	100,00
2 – CO ₂	1386	96,25	54	3,75	1440	100,00

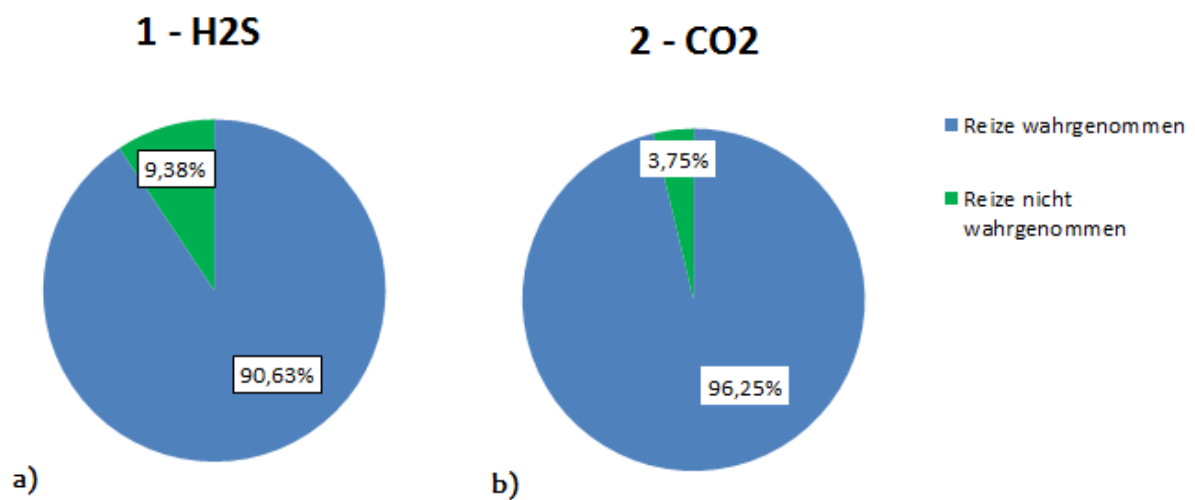


Abb. 37: Häufigkeitsverteilung der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize für a) H₂S und b) CO₂

Von den 189 nicht wahrgenommenen Reizen handelte es sich bei 135 Reizen (71,4%) um H₂S (Reizstoff 1) und bei 54 Reizen (28,6%) um CO₂ (Reizstoff 2).

Tab. 18: Häufigkeitsverteilung der nicht wahrgenommenen Reize

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 1	135	71,43	71,43	71,43
2	54	28,57	28,57	100,00
Gesamt	189	100,00	100,00	

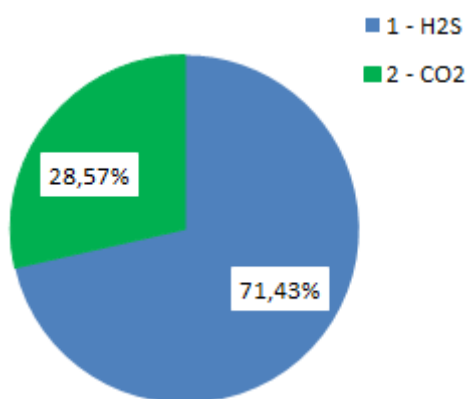


Abb. 38: Häufigkeitsverteilung der nicht wahrgenommenen Reize von H₂S (blau) und CO₂ (grün)

Mit geschlossener kontralateraler Nasenseite wurden 87,1% aller H₂S-Reize und 95,1% aller CO₂-Reize wahrgenommen und mit offener kontralateraler Nasenseite wurden 94,2 % aller H₂S-Reize und 97,4% aller CO₂-Reize wahrgenommen.

Tab. 19: Häufigkeitsverteilung der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize für die einzelnen Reizmodi

Reiz	Reizart	wahrgenommen	%	nicht wahrgenommen	%	gesamt	%
1 – H ₂ S	1 – geschl.	627	87,08	93	12,92	720	100,00
1 – H ₂ S	2 – offen	678	94,17	42	5,83	720	100,00
2 – CO ₂	1 – geschl.	685	95,14	35	4,86	720	100,00
2 – CO ₂	2 – offen	701	97,36	19	2,64	720	100,00

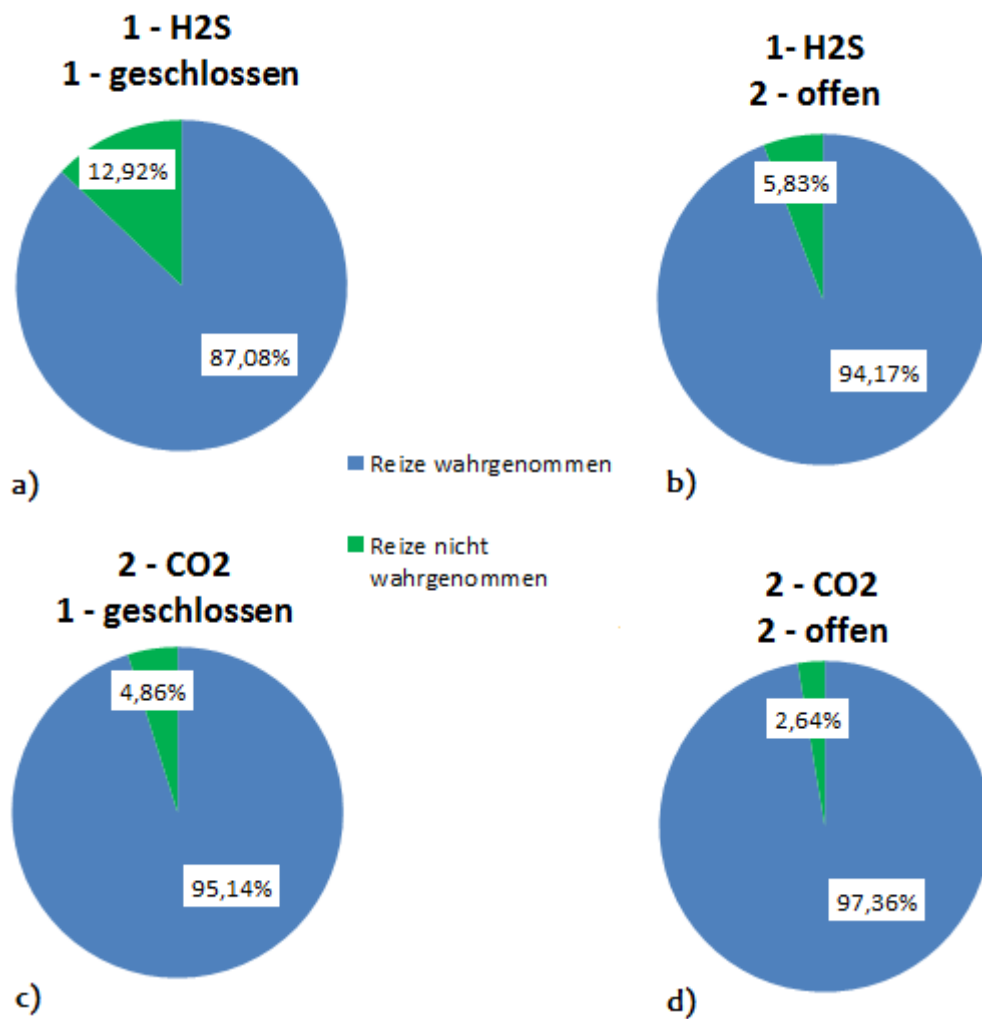


Abb. 39: Häufigkeitsverteilung der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize die einzelnen Reizmodi

Die Vigilanzstärke der Probanden beim Tracking-Spiel lag zwischen 5 % (Minimum) und 100% (Maximum). Der Mittelwert beträgt 85,4%.

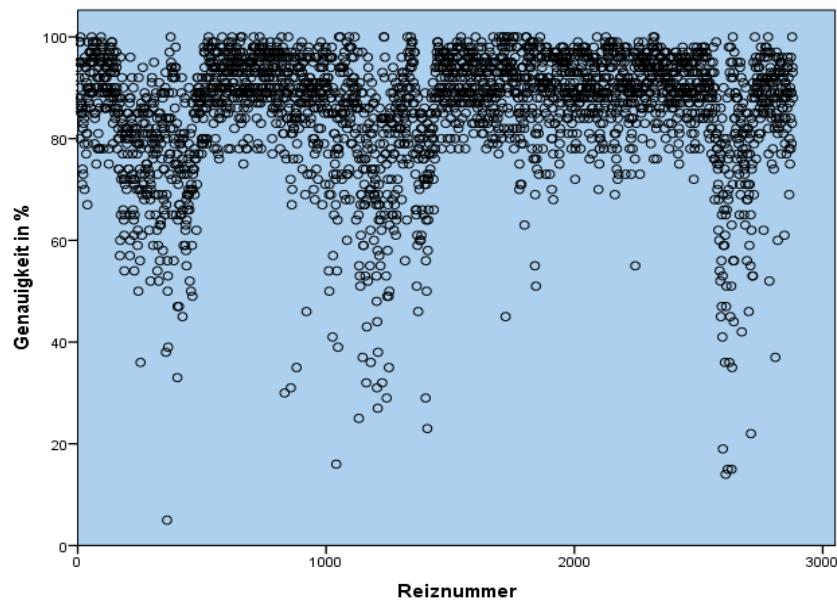


Abb. 40: Vigilanzstärke der Probanden beim Tracking-Spiel

Bei der bivariaten Korrelation ergab sich für die zweiseitige Signifikanz p ein Wert von 0,056. Die Korrelation nach Pearson betrug 0,036. Es zeigt sich also für die durchgeführte Studie ein äußerst geringer, aber nicht signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Reizwahrnehmung und Genauigkeit der Probanden beim Trackingspiel, welche ein Maß für die Aufmerksamkeit der Probanden darstellt.

Tab. 20: Korrelation nach Pearson für Reizwahrnehmung und Genauigkeit beim Tracking-Spiel

		Wahrnehmung	Genauigkeit
Wahrnehmung	Korrelation nach Pearson	1	,036
	Signifikanz (2-seitig)		,056
	N	2880	2880
Genauigkeit	Korrelation nach Pearson	,036	1
	Signifikanz (2-seitig)	,056	
	N	2880	2880

Bei Analyse der Daten mittels eines gemischten Modells betrug die zweiseitige Signifikanz p 0,07. Es wurde damit nicht sicher bewiesen, dass generell ein Zusammenhang zwischen Reizwahrnehmung und Aufmerksamkeit des Probanden besteht (Irrtumswahrscheinlichkeit 7%), die Alternativhypothese H_A muss abgelehnt und die Nullhypothese H_0 angenommen werden.

Tab. 21: Schätzung fester Parameter für den Zusammenhang zwischen Reizwahrnehmung und Aufmerksamkeit des Probanden

Schätzungen fester Parameter ^b					
Parameter	Schätzung	Standardfehler	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	85,36	,5827	,001	80,90	89,80
[Wahrnehmung=0]	-1,64	,9057	,070	-3,42	,14
[Wahrnehmung=1]	0 ^a	0	.	.	.

a. Dieser redundante Parameter wird auf null gesetzt.

b. Abhängige Variable: Genauigkeit.

In der durchgeführten Studie betrug die durchschnittliche Genauigkeit der Probanden für wahrgenommene Reize 85,4%. Wurden die Reize durch die Probanden nicht wahrgenommen, war die Genauigkeit durchschnittlich 1,6% geringer als bei den wahrgenommenen Reizen. Es zeigt sich somit für unsere durchgeführte Studie durchaus ein geringer Zusammenhang zwischen der Reizwahrnehmung und der Aufmerksamkeit des Probanden, dieser kann jedoch für andere Studien nicht verallgemeinert werden, da die Signifikanz hierfür nicht ausreichte.

Weiterhin erfolgte ein Vergleich der Aufmerksamkeit der unterschiedlichen Reizmodalitäten um festzustellen, ob die Aufmerksamkeit der Probanden im Verlauf der Messung nachgelassen hat. Zunächst folgte die Prüfung auf Normalverteilung der Werte für die Genauigkeit der Probanden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Es zeigte sich, dass keine Normalverteilung vorlag.

Tab. 22: Kolmogorov-Smirnov-Test für die Genauigkeit der Probanden beim Trackingspiel

Deskriptive Statistiken								
	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
Genauigkeit	2880	85,36	12,032	5	100	81,00	89,00	94,00

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest			Genauigkeit
N			2880
Parameter der Normalverteilung ^a	Mittelwert		85,36
	Standardabweichung		12,032
Extremste Differenzen	Absolut		,145
Kolmogorov-Smirnov-Z			7,777
Exakte Signifikanz (2-seitig)			,000

a. Aus den Daten berechnet

Für die weitere Analyse wurde deshalb der Friedman-Test für nicht normalverteilte Stichproben gewählt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen

Reizmodalitäten H₂S rechts geschlossen (Vigilanz 1), CO₂ rechts geschlossen (Vigilanz 2), H₂S links geschlossen (Vigilanz 3), CO₂ links geschlossen (Vigilanz 4), H₂S rechts offen (Vigilanz 5), CO₂ recht offen (Vigilanz 6), H₂S links offen (Vigilanz 7) und CO₂ links offen (Vigilanz 8). Die Probanden waren somit bei der letzten Reizung nicht signifikant weniger aufmerksam als zu Messbeginn (Reizung der rechten Nasenseite mit geschlossener linker Nasenseite).

Tab. 23: Friedmann-Test: Statistik der Wahrnehmung während der verschiedenen Reizmodi

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
MW_Vigilanz1 H ₂ Srg	16	84,8200	7,52100	68,00	91,00
MW_Vigilanz2 CO ₂ rg	16	86,4000	6,44600	70,00	93,00
MW_Vigilanz3 H ₂ Slg	16	86,9819	8,31616	60,39	93,83
MW_Vigilanz4 CO ₂ lg	16	88,5869	5,62913	73,75	92,91
MW_Vigilanz5 H ₂ Sro	16	84,3331	8,41354	67,20	91,90
MW_Vigilanz6 CO ₂ ro	16	87,3525	5,89329	72,20	93,11
MW_Vigilanz7 H ₂ Slo	16	85,8919	7,66825	69,39	92,53
MW_Vigilanz8 CO ₂ lo	16	86,3275	6,73116	72,05	92,27

Ränge	
	Mittlerer Rang
MW_Vigilanz1 H ₂ Srg	3,59
MW_Vigilanz5 CO ₂ rg	4,06
MW_Vigilanz2 H ₂ Slg	4,63
MW_Vigilanz6 CO ₂ lg	6,19
MW_Vigilanz3 H ₂ Sro	3,78
MW_Vigilanz7 CO ₂ ro	4,88
MW_Vigilanz4 H ₂ Slo	4,81
MW_Vigilanz8 CO ₂ lo	4,06

Statistik für Test ^a	
N	16
Chi-Quadrat	12,879
df	7
Asymptotische Signifikanz	,075

Aus technischen Gründen konnten die Probanden nicht angeben, wenn sie das Gefühl hatten, einen Reiz wahrgenommen zu haben, obwohl keine Reizgabe erfolgte. Das Trackingspiel wurde nur nach erfolgter Reizgabe vom Untersucher unterbrochen und der Bewertungsbalken für die Probanden eingeblendet.

5. Diskussion

5.1 Ergebnisse der Elektrophysiologie

Dass die Generierung sowohl von OEPs als auch CSSEPs bei monorhinaler, passiver Stimulation selbst mit verschlossener kontralateraler Nasenseite möglich ist, ist das wichtigste Ergebnis der von uns durchgeführten Studie. Bei der Versuchsdurchführung war der Olfaktometerausgang im Nasenvorhof platziert und nach schräg oben auf das olfaktorische Epithel ausgerichtet. Dort werden durch Gabe kurzer, in den Olfaktometerluftstrom eingebetteter olfaktorischer Reize die OEPs generiert. Die im konstanten Luftstrom eingebetteten trigeminalen Reize gelangen über den oberen Nasengang in die obere Nase und generieren vermutlich die CSSEPs in unmittelbarer Nähe des Olfaktometerausgangs zwischen Ende des Nasenstücks und olfaktorischem Epithel. In diesem Bereich enthält das respiratorische Epithel viele trigeminale Nervenfasern (Scheibe et al. 2006). Die olfaktorischen und chemosensorischen Stimuli werden bei verschlossener kontralateraler Nasenseite vermutlich durch auf derselben Nasenseite zurückströmende Luft nicht beeinflusst. Während der Messungen wurde den Probanden vor Beginn jeder Messung ein Wattebausch vorgehalten, um die Effizienz und Aufrechterhaltung des velopharyngealen Verschlusses zu überprüfen. Wurde der Wattebausch bei geschlossener kontralateraler Nase der gereizten Seite vorgehalten, zeigte sich hier als Nebeneffekt, dass der Wattebausch unterhalb des Olfaktometerausgangs von der Nase weggeblasen wurde, durch den niedrigeren Druck oberhalb des Olfaktometerausgangs jedoch in Richtung Nasenhöhle gesaugt wurde. Wir schlussfolgern daraus, dass der Weg der Olfaktometerluft bei geschlossener ungereizter Nasenseite auf der gereizten Seite über den Nasenvorhof in die Nasenhaupthöhle im Bereich der oberen Nasenmuschel verläuft. Die Olfaktometerluft stößt dann auf die hintere Nasen-Rachen-Wand und strömt im selben Cavum nasi über die mittlere und untere Nasenmuschel zurück und wieder aus der Nase heraus. Dieser angenommene und im Einleitungsteil dieser Arbeit illustrierte Weg wurde von uns jedoch nicht näher überprüft, da es uns in der durchgeführten Studie hauptsächlich darauf ankam, herauszufinden, ob mit dieser Reizmethode überhaupt ein evoziertes Potenzial generiert werden kann. Im Bereich der Austrittswege der Olfaktometerluft ist die Entstehung von CSSEPs jedoch nicht zu erwarten, da dort verstärkt Turbulenzen auftreten, welche die Rechteckcharakteristik des Reizes verschleifen würden.

Eine Messung der Luftmenge in der kontralateralen, ungereizten Nasenseite war uns aus technischen Gründen nicht möglich. Bei Reizung mit unverschlossener kontralateraler Nasenseite bestünde jedoch die Möglichkeit der Entnahme einer Gasprobe zur weiteren Analyse (Frasnelli et al. 2005). Aufgrund der physikalischen Gesetze gehen wir davon aus, dass bei Reizung mit geschlossener kontralateraler Nase die im Luftstrom vom Olfaktometer eingebetteten olfaktorischen und trigeminalen Stimuli nicht in die kontralaterale Nase gelangen können, da der Gegendruck in der geschlossenen Nasenseite ein Eintreten dieses Luftstroms verhindert.

In der vorliegenden Studie zeigten sich keine Unterschiede bei den Latenzen und Amplituden für den Haupteffekt „kontralaterale Nase“ bei gemeinsamer Betrachtung der beiden Reizstoffe, für den Duftstoff H₂S und für den Hauptkomplex (N1-Latenz, P2-Latenz und N1P2-Amplitude) des Reizstoffes CO₂. Lediglich für die P1-Latenz ergaben sich bei Reizung mit CO₂ für die geschlossene kontralaterale Nasenseite signifikant längere Latenzen als bei offener Reizung. Weiterhin ergaben sich für die Interaktion „stimulierte Nase*kontralaterale Nase“ bei gemeinsamer Betrachtung der beiden Reizstoffe signifikant längere P2-Latenzen bei rechtsseitiger Reizung mit geschlossener linker Nase als bei rechtsseitiger Reizung mit offener linker Nase ($p=0,036$) sowie für die Reizung mit CO₂ signifikant längere P1-Latenzen nach rechtsseitiger Stimulation mit geschlossener linker Nase als nach rechtsseitiger Stimulation mit offener linker Nase. Die N1P2-Amplitude war bei Reizung mit CO₂ nach linksseitiger Stimulation und offener rechter Nase signifikant größer als nach linksseitiger Stimulation mit geschlossener rechter Nase.

Da bisher olfaktorisch evozierte Potenziale nach streng einseitiger Stimulation nicht erforscht waren und sich keine Literatur findet, wo dies in ähnlicher Weise bereits mitgeteilt wurde, kann man nur Mutmaßungen anstellen, weshalb es bei Reizung mit CO₂ zu signifikanten Unterschieden der P1-Latenz zwischen offener und geschlossener Reizung sowie zu signifikanten Unterschieden bei den Interaktionen „stimulierte Nase*kontralaterale Nase“ für die P1-Latenz und die N1P2-Amplitude bei Reizung mit CO₂ und für die P₂-Latenz bei gemeinsamer Betrachtung der beiden Reizstoffe kam. Die signifikant kürzeren Latenzen sowie signifikant größeren Amplituden bei offener kontralateraler Nase könnten ihre Ursache in der retronasalen Mitreizung der offenen Nasenseite und der dadurch verbundenen Aktivierung einer größeren Anzahl von trigeminalen Rezeptoren gegenüber der geschlossenen Reizmethode haben. Eine Erklärung dafür, dass bei der von uns durchgeführten Studie die beschriebenen Unterschiede bei getrennter Analyse der Reizstoffe nur beim trigeminalen Reizstoff CO₂ zu beobachten sind, nicht aber beim olfaktorischen Reizstoff H₂S, könnte die

Verteilung der Rezeptoren sein. Die olfaktorischen Rezeptoren befinden sich nur in einem begrenzten Bereich, wohingegen die trigeminalen Rezeptoren überall in der Nase zu finden sind. Beim retronasalen Eintreten des Luftstroms in die offene kontralaterale Nase könnten somit durchaus trigeminale Rezeptoren gereizt werden, die olfaktorischen Rezeptoren aufgrund ihrer Lage jedoch nicht erreicht werden. Dies erklärt jedoch nicht, warum es für den Haupteffekt „kontralaterale Nase“ bei Reizung mit CO₂ nur für die P1-Latenz und für die Interaktion „stimulierte Nase*kontralaterale Nase“ bei Reizung mit CO₂ nur für die P1-Latenz und die N1P2-Amplitude sowie bei gemeinsamer Analyse beider Reizstoffe nur für die P2-Latenz zu signifikanten Unterschieden kommt, nicht aber für die übrigen Latenzen oder warum die signifikanten Unterschiede bei der Interaktion „stimulierte Nase*kontralaterale Nase“ nur bei jeweils einer Reizseite auftreten, bei der andere jedoch nicht. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt konnten wir keine plausible Erklärung finden. Die Ergebnisse diesbezüglich sollten mit einer größeren Probandenzahl überprüft werden. Sollte sich auch bei größerer Probandenzahl unser Ergebnis bestätigen, wären Studien mit verschiedenen trigeminalen und olfaktorischen Reizstoffen notwendig, um zu überprüfen, ob auch bei anderen trigeminalen Reizstoffen signifikant unterschiedliche P1-Latenzen zwischen offener und geschlossener Reizung und signifikante Unterschiede für die Interaktion „stimulierte Nase*kontralaterale Nase“ vorliegen.

Bereits mehrere Studien haben sich mit der seitengetrennten Reizung sowie den daraus resultierenden Unterschieden der seitengetrennt generierten Potenziale beschäftigt. Die Ergebnisse diesbezüglich waren jedoch kontrovers. Bei der von uns durchgeführten Studie ergaben sich keine Unterschiede in Abhängigkeit von der gereizten Nasenseite. Hier liegt eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen mehrerer Studien vor. So ergab eine Studie von Schneider und Wolf (1960) keinen signifikanten Unterschied bei der Geruchsschwelle der linken und rechten Nasenseite. Bei einer Studie von Koelega (1979) zeigten sich zwar geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Geruchswahrnehmung von Amylacetat, jedoch keine signifikanten Unterschiede bei seitengetrenntem Riechen. Es zeigte sich jedoch durchaus eine signifikante Überlegenheit bei birhinalem Riechen im Vergleich zum monorhinalem Riechen. Koelega erklärt die fehlende signifikante Überlegenheit einer Nasenseite mit einer bei den meisten Menschen vorliegenden stärkeren Obstruktion einer Nasenseite, welche individuell ist und sich von Seite zu Seite sowie in der Ausprägung zyklisch während der Tages- und Nachtzeit ändert und die vom einzelnen Individuum in der Regel nicht bemerkt wird (Lenz et al. 1985). Dieses Phänomen, das als nasaler Zyklus

bezeichnet wird, wurde zunächst bei Ratten und Hasen in unterschiedlicher Dauer nachgewiesen (Bojsen-Møller und Fahrenkrug 1971). Der nasale Zyklus kommt bei 72% aller Menschen vor, die Periodik variiert zwischen fünfzig Minuten und vier Stunden und es kommt zu einem Unterschied des intranasalen Widerstandes zwischen beiden Seiten von mehr als 20% (Hasegawa und Kern 1977). Weiterhin wurde in einigen Studien an weiblichen Probanden auch ein Einfluss des weiblichen Menstruationszykluses auf das Riechvermögen nachgewiesen. Bei einigen Studien wird die Zunahme des Riechvermögens in der Ovulations- und Menstruationsphase beschrieben (Doty et al. 1981, Watanabe et al. 2002). Andere Studien beschreiben jedoch eine Abnahme des Riechvermögens während der Ovulationsphase (Navarrete-Palacios et al. 2003), wieder andere Studien konnten keinen signifikanten Einfluss des weiblichen Menstruationszykluses auf das Riechvermögen nachweisen (Hummel et al. 1991).

Bei einer Studie von Olofsson et al. (2006) zeigten sich für Amylacetat bei der EEG-Ableitung der OEPs generell größere Amplituden über der linken Hemisphäre als über der rechten, es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen rechtseitiger und linksseitiger Stimulation. Rombaux et al. (2008) fanden nach Stimulation mit Kohlenstoffdioxid signifikant höhere Amplituden über der rechten Hemisphäre unabhängig von der gereizten Nasenseite.

Bei der bereits in der Einleitung beschriebenen Studie von Stuck et al. (2006) konnten ebenfalls keine Unterschiede zwischen rechtsseitiger und linksseitiger Reizung mit H₂S und CO₂ festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu berichtete Weber bereits Mitte des 19. Jahrhunderts von einer größeren Sensitivität der linken Körperseite für Berührungsreize und Temperatur (Weber 1834). 1899 führten Toulouse und Vashide seitenbezogene Untersuchungen des Riechvermögens durch (Toulouse und Vashide 1899). Bei ihren Untersuchungen stellten sich für Kampfer eine bessere Geruchswahrnehmung sowie eine niedrigere Wahrnehmungsschwelle für die Präsentation des Duftstoffes auf der linken Nasenseite heraus. Für 87% sowohl der männlichen als auch der weiblichen Probanden zeigte sich eine höhere Sensitivität der linken Nasenseite. Für fünf linkshändige bzw. beidhändige Versuchspersonen ergab sich jedoch eine höhere Sensitivität der rechten Nasenseite. Die Autoren erklärten sich diese Ergebnisse mit einer Dominanz der linken Hemisphäre bei der Verarbeitung von Riechreizen, welche im Gegensatz zu vielen anderen Sinnesmodalitäten größtenteils ipsilateral erfolgt. Bei einem Teilerperiment, welches Toulouse und Vashide als taktilen Wahrnehmung bezeichneten, zeigte sich außerdem eine erhöhte Sensibilität für Ammoniak auf der rechten Nasenseite,

welches ihrer Meinung nach die Dominanz der linken Hemisphäre bewiesen hatte, da trigeminale Nervenfasern zur Gegenseite kreuzen. Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen zeigen neuere Experimente jedoch, dass die Verarbeitung trigeminaler Reize vor allem in der rechten Hemisphäre erfolgt (Hari et al. 1997, Huttunen et al. 1986, Hummel et al. 2005). Nichtsdestotrotz weißt die Studie von Toulouse und Vashide für Ihre Zeit ein gutes Design auf, welches eine randomisierte und ausgewogene rechts- und linksseitige Darbietung der Reize berücksichtigt.

Die bereits von Toulouse und Vashide propagierte Dominanz der linken Hemisphäre kann zum Verständnis der Erkenntnisse von Gordon und Sperry (1969) beitragen. Bei Patienten mit durchtrennter anteriorer Kommissur und Corpus callosum war die verbale Benennung von Duftstoffen nach Reizung der linken Nasenseite der nonverbalen Auswahl von Gegenständen, die dem wahrgenommenen Geruch entsprechen, nach Reizung der rechten Nasenseite überlegen. Auch bei der nonverbalen Geruch-Objekt-Zuordnung war die linke Hemisphäre der rechten überlegen. Gordon erklärte dies mit einer geringeren Effizienz der Rezeptoren der rechten Nasenseite und der Reizverarbeitung der rechten Hemisphäre im Vergleich zur linken.

Auch aktuellere Studien belegen seitenbezogene Unterschiede bei der Wahrnehmung von Gerüchen und deren Verarbeitung. Frye et al. (1992) berichten über eine niedrigere Geruchsschwelle bei Reizung kontralateral zur dominanten Hand. Hummel et al. (1998b) bemerkten in Ihrer Studie eine bessere Geruchsdiskrimination ipsilateral zur dominanten Seite. 1990 führten Hornung et al. eine Studie zum seitengetrennten sowie birhinalen Riechen mithilfe der Odorant Confusion Matrix durch (Hornung et al. 1990). Hier wurden bei der Geruchsidentifikation rechts 50% der Duftstoffe richtig erkannt und links 60 %. Bei birhinalen Riechen wurden hingegen 80% der Duftstoffe richtig benannt. Auch hier wurde dies im Zusammenhang mit der Händigkeit der Probanden erklärt.

Bei der bereits in der Einleitung näher beschriebenen Studie von Kobal, Hummel und van Toller (1992) ergaben sich für Vanillin, dem einzigen als angenehm empfundenen Riechstoff, kürzere Latenzen und kleinere Amplituden nach Stimulation der rechten Nasenseite auftraten. Dahingegen zeigten sich nach Stimulation der linken Nasenseite mit Schwefelwasserstoff, Menthol und Kohlendioxid generell kürzere Latenzen und kleinere Amplituden als nach Stimulation der rechten Nasenseite. Dies verstärkte die Vermutung, dass Unterschiede bei evozierten Potenzialen bei seitengetrenntem Riechen mit der unterschiedlichen Verarbeitung emotionaler Informationen in beiden Großhirnhemisphären zusammenhängen. So beschrieb Davidson (1992) eine Dominanz der rechten Hemisphäre für negative Emotionen und eine Dominanz der linken Hemisphäre für positive Emotionen. Stuck et al. (2006) begründeten das

Vorliegen seitenabhängiger Unterschiede mit den unterschiedlichen Reizmethoden. Kobal et al. (1992) stimulierten während einer Sitzung beide Nasenseiten randomisiert unter Verwendung von zwei Olfaktometern, während Stuck et al. in jeder Sitzung nur eine Nasenseite reizten. Bei der von uns durchgeführten Studie wurde ebenfalls in einer Sitzung nur jeweils eine Nasenseite gereizt und wir können mit der von uns durchgeführten Studie die Ergebnisse von Stuck et al. bestätigen, dass die stimulierte Nasenseite bei jungen Menschen, die beidseitig normosmisch sind, keinen Einfluss auf die olfaktorischen und trigeminalen evozierten Potenziale hat.

Bei der von uns durchgeführten Studie ergaben sich längere P1- und N1-Latenzen sowie größere Amplituden nach Stimulation mit CO₂. Hingegen waren die P2-Latenzen länger nach Stimulation mit H₂S. Stuck et al. analysierten dies nicht. Nach Summation der P2-Latenzen scheinen diese nach Stimulation mit 4 ppm H₂S jedoch für beide Nasenseiten länger zu sein als bei Stimulation mit 60% CO₂ (Stuck et al. 2006). Hummel, Barz, Pauli und Kobal erhielten ebenfalls nach Stimulation mit CO₂ größere N1P2-Amplituden und kürzere P2-Latenzen, jedoch war im Gegensatz zu unserer Studie auch die N1-Latenz kürzer gegenüber der Stimulation mit H₂S (Hummel et al. 1998a). Während diese Studie kürzere Latenzen nach Stimulation mit CO₂ zeigt, liegen für andere Studien gegenteilige Ergebnisse mit kürzeren Latenzen für H₂S vor (Pause und Krauel 2000). Zusammenfassend liegen bezüglich des Vergleichs der Latenzen der H₂S-OEPs und der CO₂-CSSEPs somit gegensätzliche Ergebnisse vor (Rombaux et al. 2006). Die P2-Latenz als Teil des späten positiven Komplexes (Pause et al. 1996) ist abhängig von der Aufmerksamkeit, der persönlichen Bedeutung und emotionalen Bewertung des vorliegenden Reizes (Pause und Krauel 2000) und spiegelt somit kognitive Aspekte wieder. Die bei Reizung mit H₂S signifikant längeren P₂-Latenzen lassen sich durch eine verstärkte kognitive Komponente im Vergleich zu CO₂ erklären (Pause et al. 1996). In der Tat wurde H₂S von den Probanden unserer Studie als deutlich unangenehmer empfunden, als der vergleichsweise schwache CO₂-Reiz, welcher von den Probanden als prickelnd oder brennend beschrieben wurde.

Weiterhin zeigen sich auch bezüglich der topografischen Verteilung der Amplitudengrößen zwischen den einzelnen Studien Diskrepanzen. Hummel und Kobal (1992) fanden die größten Amplituden für die trigeminalen Reizstoffe Kohlendioxid und Ammoniak über dem Vertex, für die olfaktorischen Reizstoffe Vanillin und Acetaldehyd parietal und zentral. Im Vergleich dazu ergaben sich für eine Studie von Geisler und Murphy (2000) sowohl für den trigeminalen Reizstoff Ammoniak sowie für den olfaktorischen Reizstoff Amylacetat die

größten Amplituden über C_z und P_z. Bei der von uns durchgeführten Studie ergaben sich die größten Amplituden sowohl für Schwefelwasserstoff als auch für Kohlendioxid über C_z.

Diese Ergebnisse der Elektrophysiologie warfen die Frage auf, ob sie bei bildgebenden Studien bestätigt werden können. Diese Studien zeigten jedoch, dass Seitenunterschiede beim Riechen stark von der gestellten Aufgabe abhängen. Im Fall der Magnetencephalografie berichteten Kettenmann et al. (1997b) über eine stärkere Aktivierung der rechten Hemisphäre gegenüber der linken beim passiven Riechen. Bei einer PET-Studie beobachteten Savic und Gulyas (2000) unabhängig von der Reizseite beim passiven Riechen ebenfalls eine stärkere Aktivierung der rechten Hemisphäre, was weitere Studien bestätigen (Zatorre et al. 1992, Sobel et al. 1998). Andere bildgebende Studien propagieren jedoch die fehlende Dominanz einer Hemisphäre (Yousem et al. 1997). Bei fMRT-Studien zeigte sich eine stärkere Aktivierung der linken Hemisphäre wenn die Probanden den Reiz bewerten sollten (O'Doherty et al. 2000, Cerf-Ducastel und Murphy 2001, 2003, Zald und Pardo 1997).

Die von uns durchgeführte Studie zeigt, dass mit verschlossener kontralateraler Nasenseite eine streng einseitige Stimulation des olfaktorischen Systems möglich ist. Bei offener kontralateraler Nasenseite wäre es somit theoretisch möglich, dass die ausströmende Olfaktometerluft retronasal auch die chemosensorischen Rezeptoren der ungereizten Nasenseite erreicht. In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der CSEKPs zwischen den beiden Großhirnhemisphären. Jedoch könnte möglicherweise durch Verwendung bildgebender Verfahren mit hoher zeitlicher Auflösung eine sequentielle bilaterale zerebrale Aktivierung wahrgenommen werden. Für eine zukünftige Studie zur streng einseitigen, monorhinalen Stimulation sollten weitere EEG-Elektrodenpositionen für die Ableitung evozierter Potenziale verwendet werden, um eine eventuell bestehende unterschiedliche Aktivierung der beiden Hemisphären zu verdeutlichen. Weiterhin könnte die neuronale Aktivität tiefer gelegener, am olfaktorischen Prozess beteiligter Hirnstrukturen durch EEG- und MEG-Verfahren dargestellt werden (Attal et al. 2007, Lascano et al. 2010). Lascano et al. (2010) zeigten unter Verwendung hochauflösender EEG-Bildgebung mit 64 EEG-Elektroden, dass olfaktorische Signale früher und stärker ipsilateral zur gereizten Nasenseite verarbeitet werden, sowie dass die Reizung der rechten Nasenseite kontralaterale Hirnstrukturen stärker aktiviert als eine linkseitige Reizung. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Vielleicht würde eine streng einseitige Reizung mit geschlossener kontralateraler Nasenseite ein signifikantes Ergebnis erzielen. Eine Ursache für Seitendifferenzen bei olfaktorischen Aktivierungen im Bereich der Großhirnrinde könnte eine asynchrone Reizung

der ipsilateralen und kontralateralen Rezeptoren sein. Zur bilateralen Aktivierung des Neokortex nach seitenbezogener Stimulation wurden auch elektromagnetische Untersuchungen durchgeführt (Kettenmann et al. 1997a, Kobal und Kettenmann 2000). Nach Stimulation der rechten Nasenseite mit Vanillin und H_2S war die Häufigkeit der Lokalisation des elektromagnetischen Dipol I, welcher zur gleichen Zeit auftritt wie die P1-Latenz bei den CSEKPs, und des Dipols II, welcher zur gleichen Zeit auftritt wie die N1-Latenz, im Bereich der rechten Hemisphäre größer. Bei der linksseitigen Stimulation mit Vanillin war sie jedoch im Bereich der linken Hemisphäre größer. Diese Untersuchungen sollten mit der in unserer Studie beschriebenen streng einseitigen Reizmethode mit geschlossener kontralateraler Nase wiederholt werden, um eine unerwünschte kontralaterale Stimulation mit gegebenenfalls kortikaler Aktivierung zu vermeiden.

Es stellt sich somit als schwierig heraus, einen Vergleich der Ergebnisse bildgebender Verfahren und der Elektrophysiologie herzustellen. Für einen direkten Vergleich wären vielfältige sowohl elektrophysiologische als auch bildgebende Untersuchungen derselben Probanden unter denselben Versuchsbedingungen notwendig!

Wie zu erwarten und bereits in vielen Studien nachgewiesen (Barz et al. 1997, Hummel et al. 1997, Kobal und Hummel 1998, Peters et al. 2003), zeigten sich in der von uns durchgeführten Studie signifikante Unterschiede zwischen den beiden Reizstoffen CO_2 und H_2S , da die beiden Stoffe, wie in der Einleitung dargestellt, unterschiedliche chemische Eigenschaften aufweisen sowie verschiedene Sinnessysteme aktivieren und somit auch unterschiedlich verarbeitet werden. Das olfaktorische System ist das einzige Sinnessystem, bei dem Sinneseindrücke primär ipsilateral verarbeitet werden. Jedoch bestehen einige kontralaterale Verbindungen der beiden Seiten über die anteriore Kommissur und das Corpus callosum (Doty et al. 1997). Beim trigeminalen nasalen System erfolgt eine kontralaterale Reizverarbeitung.

Im Vergleich zu den verschiedenen Gerüchen, welche über das olfaktorische System wahrgenommen werden können, überträgt der N. trigeminus nur ein relativ geringes Spektrum an Reizen. Über das trigeminale System werden somatosensorische Reize geleitet wie taktile Empfindungen, Brennen, Stechen, Kälte, Wärme oder Prickeln. Nichtsdestotrotz sind trigeminal übertragene Wahrnehmungen komplex. C-Faser und A_{delta} -Fasern werden durch die intrazelluläre Akkumulation von Protonen aktiviert, welche die Membranleitfähigkeit verändern (Steen et al. 1995). Ein steigendes Kationenpotenzial führt zu einer langsameren Desensibilisierung der Membran (Steen et al. 1992). Die trigeminalen

unmyelinisierten C-Fasern sind an der Übertragung der Empfindung „brennend“ beteiligt. Hingegen übertragen die schwach myelinisierten A_{delta}-Fasern die Qualitäten „scharf“ und „stechend“. Reize, die über C-Fasern und A_{delta}-Fasern übertragen werden, scheinen in unterschiedlicher Konzentration anders empfunden zu werden. So wird Nikotin in geringer Konzentration als brennend empfunden, in höherer Konzentration jedoch als stechend; außerdem bestehen zeitliche Unterschiede. Die Empfindung „stechend“ beginnt unmittelbar nach der Reizung (Primärschmerz), „brennend“ erst nach einigen Sekunden (Sekundärschmerz) und beide Qualitäten erreichen ihr Maximum zu unterschiedlichen Zeiten. (Hummel 2000). A_{delta}- und C-Fasern reagieren außerdem unterschiedlich auf wiederholte chemische Stimulation. So kommt es zur Intensitätszunahme der für die C-Fasern charakteristischen brennenden Empfindung, wenn chemische Reize in kürzeren Intervallen dargeboten werden und im Gegensatz dazu zur Abnahme der Intensität von stechenden Empfindungen, welche durch die A_{delta}-Fasern übertragen werden (Hummel 2000). Einerseits besteht zwar eine begrenzte Kapazität der unmyelinisierten C-Fasern für wiederholte Reize, woraus ein Abfall der Übertragungsgeschwindigkeit in den C-Fasern resultiert. Jedoch kommt es zur verstärkten Erregung der Hinterhornneurone bei wiederholter Stimulation der C-Fasern. Die Zunahme der brennenden Empfindung bei wiederholter Stimulation kann somit Folge einer zentralnervösen Summation der über die C-Fasern eintreffenden Reize sein. Diese Summation ist für stechende Reize nicht beschrieben. Die meisten A_{delta}-Fasern adaptieren bei wiederholter Stimulation (Sumino und Dubner 1981, Adriaensen et al. 1983).

5.2 Olfaktometrie

5.2.1 Reizstoffauswahl

Für die durchgeführte Studie wurden Reizstoffe ausgewählt, die jeweils selektiv das olfaktorische bzw. das nasale trigeminale System aktivieren. Die Wahl des olfaktorischen Reizstoffes fiel auf Schwefelwasserstoff, da es sich hierbei um einen chemisch genau definierbaren und somit standardisierbaren Duftstoff handelt, der bereits vielfach im Bereich der Olfaktometrie Anwendung fand (z.B. Hummel et al. 1992, 2003) und außerdem leicht handhabbar und die Konzentration variabel wählbar ist. Als trigeminalen Reizstoff entschieden wir uns für Kohlenstoffdioxid.

In der durchgeführten Studie konnte wie bereits in vielen Studien vorher bestätigt werden, dass es sowohl mit Schwefelwasserstoff als auch für Kohlenstoffdioxid möglich ist, evozierte Potenziale zu generieren (z.B. Kobal und Hummel 1988, Doty et al. 1997).

Beide in der Studie verwendeten Reizstoffe weisen Vor- und Nachteile auf. Schwefelwasserstoff gilt als reiner Riechstoff, der nur den Nervus olfactorius aktiviert, so dass eine trigeminale Reizung während des Riechprozesses ausbleibt. Aus diesem Grund sind bei Anosmikern bei Reizung mit einem reinen Riechstoff keine evozierten Reize ableitbar. Weiterhin sind bei birhinaler Präsentation auch gesunde Personen nicht in der Lage, die gereizte Nasenseite korrekt zu identifizieren, was ein weiteres Charakteristikum olfaktorischer Stimulanzien ist (Kobal et al. 1989).

Problematisch ist jedoch die negative Hedonik von Schwefelwasserstoff, dessen Geruch an faule Eier erinnert. Bereits frühere Studien belegen, dass die Wahrnehmung von Gerüchen Einfluss auf die menschliche Atmung hat (Walker et al. 2001) und es durch intensive Gerüche zu Atemänderungen kommt (Gaule 1900). Es ist erwiesen, dass Duftstoffe mit negativer Hedonik die Weckreaktion verstärken, zu deutlich stärkeren Kontraktionen des M. orbitalis oculi führen (Miltner et al. 1994) und es außerdem zu einem Überwiegen der Expiration kommt (Gudziol et al. 2006). Dies kann jedoch durch atemasynchrone Reizgabe verhindert werden. Außerdem wurde für Duftstoffe mit negativer Hedonik geringere Amplituden bei den olfaktorisch evozierten Potenzialen nachgewiesen als für Duftstoffe mit positiver Hedonik (Masago et al. 2001). Weiterhin spielt auch die Compliance der Probanden eine wichtige Rolle, welche bei Duftstoffen mit positiver Hedonik stärker ist als bei Stoffen mit negativer Hedonik.

Dennoch haben wir uns für die Verwendung von Schwefelwasserstoff als olfaktorischen Reizstoff entschieden, da frühere Studien zur Untersuchung des seitenabhängigen Riechens ebenfalls mit diesem Duftstoff gearbeitet haben (Stuck et al. 2006, Kobal et al. 1992). Durch die Verwendung der Atemtechnik des velopharyngealen Verschlusses während der Versuchsdurchführung, bei der die Probanden durch den Mund atmen und der Mund-Rachen-Raum durch Anheben des Gaumensegels vom Nasen-Rachen-Raum abgetrennt wird, bleibt der Fluss der Olfaktometerluft in der Nase weitgehend unbeeinträchtigt.

Der trigeminale Reizstoff Kohlenstoffdioxid bewirkt ein wahrnehmbares Schmerzereignis (Kobal und Hummel 1988). So wie Schwefelwasserstoff ein rein olfaktorischer Reizstoff ist, handelt es sich bei Kohlenstoffdioxid um einen rein trigeminalen Reizstoff, der das olfaktorische System unbeeinflusst lässt. Er wird auch von Anosmikern wahrgenommen (Kobal und Hummel 1998). Kohlendioxid wurde wie auch Schwefelwasserstoff bereits in den oben genannten früheren Studien zur Lateralisation des Riechsinns verwendet (Kobal et al. 1992, Livermore et al. 1992), weshalb es naheliegend war, diesen Stoff für die vorliegende

Studie ebenfalls zu verwenden. Hinzu kommt wie auch bei Schwefelwasserstoff die ebenfalls relativ einfache Handhabbarkeit des in Flaschen gefüllten Gases bei der Reizdarbietung sowie einfache Dosierbarkeit.

5.2.2 Olfaktometer

Für diese Studie wurde das Olfaktometer OM2s der Firma Burghart verwendet. Mit dieser Methode der objektiven Olfaktometrie gelang für die meisten Probanden sowohl für den Reizstoff Schwefelwasserstoff als auch für Kohlenstoffdioxid die Generierung von evozierten Potenzialen.

Es bestehen außerdem verschiedene Möglichkeiten, eine Riechprüfung durchzuführen. Zum einen subjektiv mittels verschiedener Riechtests, welche in der Einleitung dieser Arbeit näher erläutert werden. Die objektive Riechprüfung kann außer mit dem Olfaktometer OM2s bzw. OM4b noch mittels der sog. Reflexolfaktometrie erfolgen, bei der Körperfunktionen wie z.B. Herzfrequenz, Atmung und Hautwiderstand während der Applikation eines Duftstoffes gemessen werden (Roseburg und Fikentscher 1977, Gudziol 1981, Brand und Jacquot 2001). Eine weitere Möglichkeit ist das Elektroolfaktogramm, bei dem elektrische Potenziale des Riechepithels mithilfe einer Elektrode abgeleitet werden (Kobal und Plattig 1978). Weiterhin lässt sich der menschliche Riechsinn durch die Ableitung olfaktorisch evozierter Potenziale von der Kortexoberfläche mittels EEG untersuchen (Hummel 2000, Cui und Evans 1997), wie es in der vorliegenden Studie auch getan wurde. Die meisten dieser Verfahren werden auch in der Klinik zur Riechprüfung angewandt. Die artefaktfreie Darbietung der Riechreize ist hierbei von großer Bedeutung, auch wenn die Riechprüfung mit bildgebenden Verfahren wie fMRT oder PET gekoppelt wird.

In früheren PET-Studien wurden den Probanden mit Duftstoffen getränkte Baumwollstücke präsentiert (Zatorre et al. 1992) oder die Duftstoffe von den Probanden aus einem Beutel inhaliert (Zald und Pardo 1997). Natürlich konnten diese Applikationsweisen einem reliablen Versuchsdesign nicht gerecht werden, da eine Kontamination der Off-Phase, während der kein Duftstoff vorhanden sein soll, nicht ausgeschlossen werden kann.

1999 beschrieben Lorig et al. ein preisgünstiges Olfaktometer (Lorig et al. 1999) für fMRT-Studien sowie elektrophysiologische Riechstudien, welches auch in einigen Studien erfolgreich eingesetzt wurde (Gottfried et al. 2002). Hier fließt die ganze Zeit ein konstanter Luftstrom zum Probanden. Bei der Reizgabe wird auf einen Duftstrom umgeschaltet, welcher

hinsichtlich der Flussstärke dem Kontrollluftstrom entspricht, während der Ruhephase wird wieder auf den Kontrollfluss umgeschaltet. Vor dem Gesicht des Probanden befindet sich ein Teflonzylinder mit Duftstoff getränktem Papier. Auf beiden Seiten dieses Zylinders befindet sich ein Ventil, das den Luftdurchfluss ermöglicht. Der entstandene Duftstrom wird nun ins Schaltstück geleitet, wo sich ein Gemisch mit dem Luftfluss bildet. Vorteilhaft ist, neben den geringen Anschaffungskosten, die leichte Handhabung, Wartung und Säuberung. Außerdem besteht die Möglichkeit mehrere Düfte zu applizieren. Da die Luft bei diesem Olfaktometer weder beheizt noch befeuchtet werden muss, ist das Risiko der Keimbesiedlung relativ gering. Nachteilig ist die etwas längere Anflutzeit der Duftstoffe sowie die Konstruktion des Schaltstücks, welches die Duftstoffe trägt, das bei mehreren Duftstoffen sehr groß sein muss und die Verwendung gasförmiger Duftstoffe schwierig macht.

Das von Kobal patentierte und von der Firma H. Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH (Wedel, Deutschland) vertriebene OM2s bzw. OM4b ist der derzeitige Goldstandard der Olfaktometrie sowohl bei der Untersuchung olfaktorisch evozierter Potenziale, dem MEG oder fMRT (Kobal und Hummel 1988). Das Funktionsprinzip des OM2s entspricht exakt der in dieser Arbeit benutzten und im Material- und Methodenteil beschriebenen Apparatur. Dieses Gerät wird den Ansprüchen artefaktfreier Applikation variabler Duftreize weitgehend gerecht. Vorteilhaft ist der konstante Luftstrom entweder neutraler Kontrollluft oder eines Duftstroms, wobei im Gegensatz zu Lorigs Apparatur der jeweils nicht benötigte Luftstrom von einem Vakuum abgesaugt wird. Weitere Vorteile liegen in der im Bereich von Millisekunden liegenden Anflutzeit sowie dem Fehlen von thermischen oder taktilen Veränderungen beim Wechsel zwischen Reiz und Ruhe. Nachteilig ist sowohl beim OM2s als auch beim OM4b eine akustische Veränderung während des Umschaltvorgangs durch klickende Geräusche der Magnetventile. Um diese akustische Veränderung zu umgehen, wird den Probanden über Kopfhörer weißes Rauschen in einer Lautstärke von 50 dB während des gesamten Messzeitraums eingespielt. Weiterhin erfordert die monorhinale Duftstoffapplikation direkt in die Nasenhöhle im Vergleich zur birhinalen, pränasalen Reizapplikation die vorherige Erwärmung und Anfeuchtung der Olfaktometerluft um Austrocknung und schmerzhafte Reizung der Nasenschleimhaut zu vermeiden. Dies ist jedoch mit einem technischen als auch finanziellen Mehraufwand verbunden, welcher jedoch für Studien zum seitengetrenten Riechen und somit notwendiger monorhinaler Reizung in Kauf genommen werden muss.

5.2.3 Atmung

Während der Messung atmeten die Probanden gemäß der Technik des velopharyngealen Verschlusses. Ihnen wurde beigebracht, durch den Mund zu atmen und durch Anheben des Gaumensegels den Mund-Rachen gegen den Nasen-Rachen abzuschließen. Währenddessen strömte die Olfaktometerluft passiv in die Nase. Durch den velopharyngealen Verschluss sollte eine Vermischung der Atemluft mit der Olfaktometerluft vermieden werden.

Bei der Versuchsdurchführung wurde auf eine Randomisierung der Versuchsreihenfolge verzichtet für alle Probanden wurden die Messungen in der gleichen Reihenfolge durchgeführt, um sicherzustellen, dass für alle Probanden möglichst gleiche Voraussetzungen vorliegen. Zuerst wurde die rechte Nasenseite bei verschlossener linker Nasenseite gereizt, dann die linke Nasenseite bei verschlossener rechter Nasenseite. Anschließend wurde die rechte Nasenseite bei unverschlossener Gegenseite gereizt und zum Schluss die linke Nasenseite bei offener rechter Nasenseite. Vor allem für die erste Messung (rechtsseitige, geschlossene Reizung) spielte dies eine Rolle, da sich die Probanden zunächst an die Atemtechnik als auch an die Handhabung des Tracking-Spiels sowie die Qualität und Intensität der Riechreize gewöhnen mussten. Da dies vor allem zu Beginn der Messung für die rechte Nasenseite bei verschlossener linker Nasenseite der Fall war, kommt es hierdurch zu einer besseren Vergleichbarkeit der Messungen der einzelnen Probanden, als wenn für die Probanden die Messungen in unterschiedlicher Reihenfolge durchgeführt wurden wären.

Wir entschieden uns außerdem dafür, zunächst die Messungen mit geschlossener ungereizter Nasenseite durchzuführen. Die beidseits offene Nase ist der natürliche Zustand, die einseitig verschlossene Nase jedoch ein künstlich erzeugter Zustand, der von den Probanden als unangenehm empfunden wurde und mit Diskomfort verbunden war. Um die Belastungen für die Probanden so gering wie möglich zu halten, wurden zuerst diese als unangenehm empfundenen Messungen durchgeführt, da eventuell die Compliance der Probanden nachgelassen hätte und der velopharyngeale Verschluss nicht mehr korrekt ausgeführt worden wäre.

Vor Versuchsbeginn galt es zunächst die Frage nach einer Verschlussmöglichkeit für die ungereizte Nasenseite zu klären, welcher mit Schaumstoff erfolgte. Mit dieser Methode konnten bei der Olfaktometrie evozierte Potenziale für beide Reizstoffe abgeleitet werden. Das Zuhalten des Nasenlochs der nicht gereizten Nasenseite durch die Probanden selbst schied aufgrund der Versuchsdauer aus, über die ein konstanter Verschluss durch den

Probanden nicht gewährleistet werden konnte. Außerdem benötigten die Probanden beide Hände für die Ausführung des Trackingspiels während der Messung. Zunächst sollte die nicht gereizte Nasenseite für die streng einseitigen Messungen mit einem Pflaster zugeklebt werden. Wegen eines nicht sicher dauerhaften Verschlusses über einen Pflasterstreifen entschieden wir uns für den Verschluss der ungereizten Nasenseite mit Schaumstoff, welcher den Nasenvorhof der ungereizten Nasenhöhle verschließt, sodass kein Luftstrom mehr über die nicht gereizte Nasenseite austreten konnte und wir davon ausgehen, dass somit auch eine retronasale olfaktorische Mitreizung der nicht gereizten Nasenseite ausgeschlossen werden konnte.

Es ist erwiesen, dass bei Anwendung der Technik des velopharyngealen Verschlusses die Amplituden der evozierten Potentiale signifikant größer sind, als die Amplituden bei Normalatmung (Thesen und Murphy 2001). Die Anwendung der Atemtechnik des velopharyngealen Verschlusses bleibt jedoch auf die Personen beschränkt, die in der Lage sind, diesen auch zu praktizieren, d.h. die den Musculus levator veli palatini bewusst so kontrahieren können, dass die Mundhöhle von der Nasenhöhle abgetrennt wird (Thesen und Murphy 2001). Bei den an der durchgeführten Studie teilnehmenden Probanden wurde vor Versuchsbeginn mittels eines Wattebauschs getestet, ob sie fähig sind, den velopharyngealen Verschluss zu praktizieren und während der Messungen wurden die Probanden regelmäßig daran erinnert mit der erlernten Technik zu atmen.

Das passive Strömen des Trägerluftstroms in die Nase bringt jedoch auch Probleme mit sich. Der größte Teil der Duftstoffe gelangt erst durch aktives Schnüffeln in die Regio olfactoria (Albrecht und Wiesmann 2006). Bei passivem Luftstrom gelangen somit deutlich weniger Duftstoffmoleküle bis zur Regio olfactoria. Je nach Ausrichtung der Nasensonde besteht auch die Gefahr, dass bei falscher Ausrichtung ein Großteil der Duftstoffmoleküle die Regio olfactoria gar nicht erreicht, weshalb auch für diese bestimmte Anforderungen bestehen. So sollte die Nasensonde einen ausreichend großen Innendurchmesser besitzen (3-4 mm), damit sie für den Probanden fühlbar ist und der in die Nase geleitete Luftstrom nicht nur auf einen umschriebenen Schleimhautbezirk auftrifft.

Bei der durchgeführten Studie entschieden wir uns für eine atemasynchrone Applikation der Reizstoffe unter Zuhilfenahme des velopharyngealen Verschlusses. Hier werden die Riechreize durch das Olfaktometer unabhängig von In- und Expiration des Probanden abgegeben und bleiben vom Atemzyklus unbeeinflusst. Das von Gudziol et al. (2006)

beschriebene Überwiegen der Dauer der Expiration bei Reizstoffen mit negativer Hedonik kann hierdurch verhindert werden. Weiterhin werden atemabhängige Artefakte vermieden. Im Gegensatz zur atemasynchronen Reizung besteht auch die Möglichkeit einer atemsynchronen Reizgabe. Diese erfolgt getriggert durch den intranasalen Druck bei Erreichen eines Schwellenwertes. Unterschiedlich tiefe oder ungleichmäßige Atmung führen jedoch zu einer weniger synchronen Reizgabe und zur Verbreiterung der CSSEPs (Eichholz 2004).

5.2.4 Reizwahrnehmung und Generierung der Potenziale

Von insgesamt 2880 Reizen wurden 189 Reize (6,6 %) von den Probanden nicht wahrgenommen, davon handelte es sich überwiegend um H₂S-Reize (71,4%). Bei 17 von 18 Probanden konnten in der durchgeführten Studie evozierte Potenziale nachgewiesen werden. Von den meisten Probanden wurden jedoch nicht alle Reize wahrgenommen. Für einen Probanden konnten weder bei Reizung mit H₂S noch bei Reizung mit CO₂ evozierte Potenziale abgeleitet werden, obwohl er für die meisten Reize angab, diese wahrgenommen zu haben. Lediglich für sieben H₂S- und zwei CO₂-Reize gab er an, diese nicht wahrgenommen zu haben. Bei einem weiteren Probanden war die Ableitung der CSSEPs wegen starker muskulärer Artefakte nicht auswertbar.

Dass einige Reize von den Probanden nicht wahrgenommen wurden, kann durch Artefakte verursacht worden sein, z.B. der nicht korrekt ausgeführte velopharyngeale Verschluss, welcher das Vermischen der Olfaktometerluft mit der Atemluft verhindern soll (Thesen und Murphy 2001), oder durch Schlucken während der Reizgabe (Kobal und Hummel 1988). Eine weitere Ursache könnte eine geringe Deplatierung des Teflonschlauches in der Nase während der Messung sein oder auch geringe Kopfbewegungen, welche zu zeitlichen Schwankungen führen, die in signifikanten Verzerrungen der evozierten Potenziale resultieren können bis zu einem Punkt, an dem die evozierten Potenziale nicht mehr identifiziert werden können (Huart et al. 2012). Dass fast alle CO₂-Reize wahrgenommen wurden, erklären Geisler und Murphy damit, dass es sich bei Kohlenstoffdioxid um einen Schmerzreiz handelt, der eine potenzielle Gefahr symbolisiert, weshalb dieser im Vergleich zu olfaktorischen Reizen verstärkt wahrgenommen wird und eine neurale Aktivierung bewirkt, selbst wenn dieser ignoriert wird (Geisler und Murphy 2000). Weiterhin konnten Geisler und Murphy für chemosensorische Stimuli größere Amplituden als für olfaktorische Stimuli nachweisen, was sich mit den Ergebnissen früherer Studien (Hummel und Kobal 1992) sowie der von uns durchgeführten Studie deckt. Auch in dieser Studie ergaben sich für CO₂ für alle Reizmodi

signifikant größere N1P2-Amplituden als für H₂S. Neben der Reizqualität könnte auch die Reizkonzentration in diesem Fall eine Rolle spielen, deren Einfluss bereits in vorangegangenen Studien nachgewiesen wurde (Kobal 1981, Kobal und Hummel 1988, Prah und Benignus 1992, Tateyama et al. 1998, Covington et al. 1999). Für die durchgeführte Studie wurde jedoch auf eine Erhöhung der CO₂-Konzentration verzichtet, da einige Probanden bereits eine 40%-ige CO₂-Konzentration als schmerzhaft empfanden. Jedoch wäre es mit einer höheren Reizstoffkonzentration eventuell gelungen, bei dem Probanden, bei dem keine evozierten Potenziale ableitbar waren, diese zu generieren.

Weiterhin wurde ein Einfluss der Reizdauer auf die Reizintensität nachgewiesen (Lötsch et al. 1997) und auch die Flussrate innerhalb der Nasenhöhle spielt eine Rolle. Diese sollte zwischen 85 und 165 ml/s liegen, am besten sogar über 140 ml/s. (Kobal und Hummel 1988). Bei zu geringer Flussrate besteht die Gefahr, dass die Masse der Duftstoffmoleküle die Regio olfactoria nicht bzw. nicht schnell genug erreichen. Für die durchgeführte Studie erwies sich die Flussrate von 8,2 l/min als ausreichend, da evozierte Potenziale generiert werden konnten. Eine Ursache dafür, dass bei einem Probanden keine evozierten Potenziale abgeleitet werden konnten, könnte eine phasenversetzte Erregung der olfaktorischen und trigeminalen Rezeptoren sein. Eine ausreichend schnelle Erregung ist nötig, um kortikale Neurone synchron zu aktivieren und so ein ableitbares evoziertes Potenzial zu generieren (Kobal und Hummel 1988). Eine Möglichkeit, das Problem der stimulusinduzierten, phasenabhängigen EEG-Veränderungen sowie das schlechte Signal-Rausch-Verhältnis beim in dieser Studie angewandten konventionellen Averaging-Verfahren in der Zeitebene, welches einen Teil der kortikalen Aktivität unberücksichtigt lässt, zukünftig zu vermeiden, könnte die Verwendung einer Zeit-Frequenz-Analyse nach der in der Einleitung beschriebenen Wavelet-Methode (Huart et al. 2012) sein. Lötsch und Hummel (2006) konnten mit der zeitabhängigen Averaging-Methode für 30% der gesunden Probanden keine nasalen CSSEPs nachweisen. Während bei der klassischen Analyse evozierter Potenziale das Signal-Rausch-Verhältnis zugunsten des Signals durch mehrfache Wiederholung und anschließende zeitliche Summation der Reize verstärkt wird, können durch Anwendung einer Zeit-Frequenz-Analyse nach der Wavelet-Methode auch nicht phasensynchrone EEG-Veränderungen sowie zeitliche Potentialschwankungen, welche durch die verschiedenen Verarbeitungsschritte des Averaging-Verfahrens entstehen können, dargestellt werden. Huart et al. (2012) führten für die Reizstoffe CO₂ (50%) und 2-Phenylethanol (50%) eine CWT durch. Es wurden sechzig Reize mit einer Dauer von 200 ms und einem ISI von 30 Sekunden dargeboten. Bei der Analyse der CSSEPs zeigten sich bei Huart et al. (2012) sowohl in der CWT-Single-

Transformation phasenbezogene- und phasenunabhängige Veränderungen, als auch in der CWT-AVERAGE-Transformation phasenbezogene Veränderungen. Für olfaktorische Reize zeigten sich jedoch keine phasenbezogenen Veränderungen in der CWT-AVERAGE-Transformation. In der CWT-Single-Transformation zeigte sich jedoch ein Anstieg der EEG-Aktivität im Bereich von 4-8 Hz (Theta-Band), welches einem ereigniskorrelierten Potenzial entsprechen könnte, das einer durch Artefakte und Averaging-Verfahren bedingten zeitlichen Schwankung unterliegt und somit im herkömmlichen phasenbezogenen Averaging-Verfahren in der Zeitebene nicht dargestellt werden kann, ebenso auch nicht in der phasenbezogenen CWT-AVERAGE.

Weiterhin ist eine bestimmte Anzahl von Reizen nötig, um evozierte Potenziale zu mitteln (Kobal et al. 1988, Hummel et al. 2000). Eventuell wäre für den Probanden, bei dem keine evozierten Potenziale abgeleitet werden konnten, eine höhere Stimulanzahl nötig gewesen. Werden zu viele Reize nicht wahrgenommen oder durch Artefakte überlagert, können diese für die Summation der evozierten Potenziale nicht verwendet werden, was dazu führen kann, dass aufgrund der nun zu geringen Reizanzahl keine evozierten Potenziale im EEG nachweisbar werden. Letzteres traf für den Probanden zu, bei dem die Ableitung der chemosensorischen Potenziale nicht verwendet werden konnte, da er eine ausgeprägte Reaktion auf den trigeminalen Reizstoff CO₂ zeigte. Hierbei kam es zu starken muskulären Artefakten, sodass die Messungen für diesen Reizstoff nicht auswertbar waren.

5.3 Bedeutung der Aufmerksamkeit

Wie dem Ergebnisteil dieser Studie entnehmbar, spielt auch die Aufmerksamkeit während der Versuchsdurchführung eine Rolle. Es zeigt sich also für die durchgeführte Studie ein äußerst geringer, jedoch nicht signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Reizwahrnehmung und Genauigkeit der Probanden beim Trackingspiel, welche für uns das Maß für die Aufmerksamkeit der Probanden darstellte. Die Ergebnisse für die Genauigkeit beim Tracking-Spiel für wahrgenommene im Vergleich zu nicht wahr genommenen Reize waren lediglich nicht signifikant um etwa 1,6% höher. Die Aufmerksamkeit war, wie im Ergebnisteil beschrieben, über die gesamte Versuchsdurchführung konstant.

Andere Studien kamen jedoch zum Ergebnis, dass die Aufmerksamkeit durchaus einen signifikanten Einfluss hat und sich bei höherer Aufmerksamkeit größere Amplituden zeigen (Pause et al. 1996, Geisler und Murphy 2000, Masago et al. 2001).

Ein wichtiger Aspekt hierbei könnte die gewählte Methode sein. Um die Aufmerksamkeit möglichst hoch zu halten, findet ein sog. Oddball-Paradigma Anwendung. In vielen Studien zu evozierten Potenzialen wurde das auch in dieser Studie angewandte Trackingspiel verwendet. Weitere Möglichkeiten sind das Lösen einfacher mentaler Aufgaben (Volavka et al. 1967). Beide Methoden stehen in keinem direkten Zusammenhang mit den dargebotenen Riechreizen. Weiterhin gibt es noch die Möglichkeit der auf die Riechreize bezogenen Aufmerksamkeit, z.B. die Bewertung oder Intensitätseinschätzung von Reizen oder das Zählen bestimmter Kontrollreize. Geisler und Murphy (2000) wiesen in Ihrer Studie sowohl für den trigeminalen Reizstoff Ammoniak als auch für den olfaktorischen Reizstoff Amylacetat signifikant größere Amplituden nach, wenn die Reizstoffe nach Reizgabe in Ihrer Intensität bewertet wurden, als wenn diese ignoriert wurden.

Masago et al. (2001) zeigten bei Ihrer Studie, dass sich für Gerüche, die besondere Beachtung finden, kürzere Latenzen und größere Amplituden ergeben als für nicht speziell beachtete Gerüche. In jeweils zwei Sitzungen wurden die Probanden aufgefordert, während der Darbietung der Geruchsstoffe Orangenöl und Eugenol einen asynchron dargebotenen Ton entweder zu zählen bzw. den Ton zu ignorieren und stattdessen die Häufigkeit der Reizung mit Eugenol zu zählen. Pause et al. (1996) verwendeten Citral in niedriger Konzentration als Standardreiz und hoher Konzentration als einen Zielreiz, für den die Probanden aufgefordert wurden, die Häufigkeit des Auftretens zu zählen. Bei einem Kontrollexperiment wurden ebenfalls beide Konzentrationen dargeboten, die Probanden dieses Mal jedoch nicht aufgefordert, explizit auf die höhere Konzentration zu achten. Für die höhere Citralkonzentration ergaben sich beim Kontrollexperiment daraufhin kleinere Amplituden.

Unterschiede zwischen bewusster Wahrnehmung von Reizen und dem Fehlen besonderer Aufmerksamkeit für die Reize wurden auch für auditorische (Friedmann et al. 1998) und visuelle evozierte Potenziale (Morgan und Murphy 2010) nachgewiesen.

Da für den Faktor Aufmerksamkeit bei dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte, müssen somit neben der Aufmerksamkeit noch andere Einflüsse eine Rolle bei der Reizwahrnehmung spielen.

Eine Rolle bei der Ableitung evozierter Potenziale spielt auch die Dauer des Interstimulusintervalls (Hummel und Kobal 1999). Für visuelle und akustische evozierte Potenziale ist ein deutlich kürzeres ISI möglich als für die Untersuchung des Riechsinns (Bennington und Polich 1999). Für viele Studien wird ein ISI von ein bis zwei Sekunden verwendet ohne dass ein Gewöhnungseffekt beobachtet wird (Geisler und Polich 1994).

Aufgrund der langsamen Readaptation der olfaktorischen Rezeptoren ist ein ISI von etwa 30 - 40 Sekunden Dauer nötig (Welge-Lüssen 1999). Nach diesem Zeitraum sind etwa 90% der olfaktorischen Neurone wieder reagibel. Die volle Readaptation dieser ist etwa 90 Sekunden nach Stimulation erfolgt (Ekman et al. 1967). Außerdem werden durch ein ausreichend langes oder variables ISI auch CNV-Paradigmen sowie das Aufbauen einer Erwartungshaltung vermieden (Evans et al. 1995). Einerseits muss das ISI ausreichend lang gewählt werden, andererseits führt eine Verlängerung des ISI auch zur Verlängerung der Versuchsdauer und damit verbunden zur Verschlechterung der Aufmerksamkeit und Vigilanz. Durch die Verwendung eines Tracking-Spiels sowie ausreichend lange Pausen zwischen den einzelnen Teilmessungen sollte dieser Effekt minimiert und die Aufmerksamkeit der Probanden möglichst anhaltend hoch gehalten werden. So zeigte sich für die von uns durchgeführte Studie, dass die Aufmerksamkeit der Probanden während der Messung konstant bleibt und die Probanden bei der letzten Teilmessung nicht signifikant weniger aufmerksam waren als zu Messbeginn.

5.4 Geschlechtsvergleich

Bei der vorliegenden Studie wurde auf einen Vergleich der beiden Geschlechter verzichtet, da nur drei männliche Probanden teilnahmen, und diese Zahl für ein repräsentatives Ergebnis zu gering wäre. In früheren Studien zur Olfaktometrie wurden oftmals die beiden Geschlechter getrennt voneinander untersucht (Evans et al. 1995, Morgan et al. 1997, 1999, Hummel et al. 2003). Hierbei zeigte sich bei einigen Studien, dass es bei Amplituden und Latenzen der olfaktorischen und trigeminalen Reize zwischen männlichen und weiblichen Probanden Unterschiede gibt und Frauen sensibler auf olfaktorische Reize reagieren, d.h. bei den evozierten Potenzialen kürzere Latenzen sowie höhere Amplituden aufweisen als Männer (Olofsson und Nordin 2004, Stuck et al. 2006). In einer Studie von Morgan et al. (1997) zeigte sich die kleinste Amplitude bei älteren Männern. Geruchsschwelle, Geruchsdiskrimination sowie -identifikation wiesen ebenfalls bei älteren Männern größere Defizite auf als bei älteren Frauen. Morgan et al. begründeten dies mit einer stärker ausgeprägten Hirnatrophie bei älteren Männern im Vergleich zu älteren Frauen. In anderen Studien stellte sich jedoch eine fehlende Dominanz eines Geschlechtes über das andere heraus (Kobal et al. 2000, Hummel et al. 2003).

6. Schlussfolgerungen

Bisher werden olfaktorisch evozierte Potenziale generiert, indem der Olfaktometerausgang in einer Nasenseite liegt. Aus dem Olfaktometerausgang tritt kontinuierlich ein Luftstrom aus, in dem die olfaktorischen und chemosensiblen Reize eingebettet sind. Infolge des velopharyngealen Verschlusses tritt der Luftstrom über den Nasen-Rachen-Raum zur anderen Nasenseite aus. Die durchgeführte Studie hat jedoch gezeigt, dass bei monorhinaler, passiver Stimulation selbst mit verschlossener kontralateraler Nasenseite sowohl olfaktorisch als auch trigeminal evozierte Potenziale sicher ableitbar sind und die Methode somit auch bei einseitig behinderter bzw. fehlender Nasendurchgängigkeit verwendet werden kann. Klinische Bedeutung findet dies bei einseitiger kongenitaler (z.B. einseitige Choanalatresie) oder erworbener (z.B. Nasopharynx-Tumor) Atresie des Nasenausgangs. Dass in der durchgeführten Studie über 90% der passiven überschwelligeren CO_2 - und H_2S -Reize wahrgenommen wurden, zeigt, dass sowohl eine objektive Olfaktometrie mittels EEG-Ableitung evozierter Potenziale möglich ist, als auch eine subjektive Reizwahrnehmung.

Die Methode der streng einseitigen Reizgabe mit verschlossener kontralateraler Nasenseite könnte vor allem für hochauflösende bildgebende Verfahren (EEG / EMG) zur Verarbeitung chemosensorischer Reize im Neokortex und tieferen Hirnstrukturen eine wichtige Rolle spielen.

Die durchgeführte Studie hat einen Teil dazu beigetragen den menschlichen Geruchssinn besser zu verstehen. Allerdings hat sie auch gezeigt, dass noch viele Aspekte dieses Sinnes nicht ausreichend erforscht und noch viele Fragen offen sind. Auch in Zukunft werden noch weitere Forschungen zum menschlichen Geruchssinn nötig sein, um diesen komplexen Sinn zu verstehen. So ist bereits eine weitere Studie mit dem streng einseitigen Reizkonzept geplant, bei der die Wahrnehmungsschwellen von H_2S und CO_2 bestimmt werden sollen, wie es Melzner et al. bei offener kontralateraler Nasenseite für CO_2 getan haben (Melzner et al. 2011), da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Schwellenwerte in der Studie das Ergebnis einer gemischten ipsilateralen und kontralateralen Wahrnehmung sind.

IV. Literaturverzeichnis

Adriaensen H, Gybels J, Handwerker HO, Van Hees J 1983.

Response Properties of thin myelinated (A-delta) fibers in human skin nerves.

Journal of Neurophysiology, 49(1):111-122.

Adrian ED, Matthews BH 1934.

The interpretation of potential waves in cortex.

The Journal of Physiology, 81(4):440-471.

Albrecht J, Wiesmann M 2006.

Das olfaktorische System des Menschen, Anatomie und Physiologie.

Der Nervenarzt, 77(8):931-939.

Alimohammadi H, Silver WL 2000.

Evidence for nicotinic acetylcholine receptors on nasal trigeminal nerve endings of the rat.

Chemical Senses, 25(1):61-66.

Allison T, Goff WR 1967.

Human cerebral evoked responses to odorous stimuli.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 23(6):558-560.

Amoore, JE 1964.

Current status of the steric theory of odor.

Annals of the New York Academy of Science, 116:457-476.

Amoore JE, Johnston JW, Rubin M 1964.

The stereochemical theory of odor.

Scientific American, 210(2):42-49.

Ansari KA, Johnson A 1975.

Olfactory function in patients with Parkinson's disease.

Journal of Chronic Diseases, 28(9):493-497.

Anton F, Peppel P, Euchner I, Handwerker HO 1991.

Controlled noxious chemical stimulation: responses of rat trigeminal brainstem neurones to CO₂ pulses applied to the nasal mucosa.

Neuroscience Letters, 123(2):208-211.

Attal Y, Bhattacharjee M, Yelnik J, Cottureau B, Lefevre J, Okada Y, Bardinet E, Chupin M, Baillet S 2007.

Modeling and detecting deep brain activity with MEG und EEG.

Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2007:4937-4940.

Axel R 1995.

The molecular logic of smell.

Scientific American, 273(4):154-159.

Baker SN, Curio G, Lemon RN 2003.

EEG oscillations at 600 Hz are macroscopic markers for cortical spike burst.

Journal of Physiology, 505(Pt2):529-534.

Barz S, Hummel T, Pauli E, Majer M, Lang CJ, Kobal G 1997.

Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease.

Neurology, 49(5):1424-1431.

Beauchamp GK, Doty RL, Moulton DG, Mugford RA 1976.

The pheromone concept in mammalian chemical communication: a critique.

In: Doty R, Hrsg. Mammalian Olfaction, Reproductive Processes, and behavior. Erste Aufl. New York: Academic Press, 142-160.

Bennington JY, Polich J 1999.

Comparison of P300 from passive and active tasks for auditory and visual stimuli.

International Journal of Psychophysiology, 34(2):171-177.

Berger H 1929.

Über das Elektroencephalogramm des Menschen.
Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 87:527-570.

Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA 1987.

Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study.
The Anatomical Record, 218(1):73-87.

Bhatnagar KP, Reid KH 1996.

The human vomeronasal organ. I. Historical perspectives. A study of Ruysch's (1703) and Jacobson's (1811) reports on the vomeronasal organ with comparative comments and English translations.
Journal of Biomedical Materials Research, 7(2):219-229.

Bhatnagar KP, Smith TD 2003.

The human vomeronasal organ. V. An interpretation of its discovery by Ruysch, Jacobson, or Kölliker with an English Translation of Kölliker (1877).
The Anatomical Record, 270(B):4-15.

Boekhoff I, Michel WC, Breer H, Ache BW 1994.

Single odors differentially stimulate dual second messenger pathways in lobster olfactory receptor cells.
The Journal of Neuroscience, 14(5):3304-3309.

Boekhoff I, Tareilus E, Strotmann J, Breer H 1990.

Rapid activation of alternative second messenger pathways in olfactory cilia from rats by different odorants.
The EMBO Journal, 9(8):2453-2458.

Bojsen-Møller F, Fahrenkrug J 1971.

Nasal swell-bodies and cyclic changes in the air passage of the rat and rabbit nose.
Journal of Anatomy, 110(1):25-37.

Bonino M, Cantino D, Sassoè-Pognetto M 1999.

Cellular and subcellular localization of γ -aminobutyric acid_B receptors in the rat olfactory bulb.

Neuroscience Letters, 274(3):195-198.

Brand G, Jacquot L 2001.

Quality of odor and olfactory lateralization process in humans.

Neuroscience Letters, 316(2):91-94.

Breer H, Boekhoff I, Tareilus E 1990.

Rapid kinetics of second messenger formation in olfactory transduction.

Nature, 345(6270):65-68.

Briner HR, Simmen D 1999.

Smell diskettes as screening test of olfaction.

Rhinology, 37(4):145-8.

Bruch RC, Teeter JH 1990.

Cyclic AMP links amino acid chemoreceptors to ion channels in olfactory cilia.

Chemical Senses, 15(4):419-430.

Buck L, Axel R 1991.

A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition.

Cell, 65(1):175-187.

Burghart, Heinrich 1999.

Olfaktometer OM2s [Kundendokumentation], Wedel: H. Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH.

Cain WS 1974.

Contribution of the trigeminal nerve to perceived odor magnitude.

Annals of the New York Academy of Science, 237(0):28-34.

Cain WS 1976.

Olfaction and the common chemical sense: some psychophysical contrasts.
Sensory Processes, 1(1):57-67.

Cain WS, Murphy CL 1980.

Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation.
Nature, 284(5753):255-257.

Cain WS, Rabin MD 1989.

Comparability of two tests of olfactory functioning.
Chemical Senses, 14(4):479-485.

Cerf-Ducastel B, Murphy C 2001.

FMRI activation in response to odorants orally delivered in aqueous solutions.
Chemical Senses, 26(6):625-637.

Cerf-Ducastel B, Murphy C 2003.

FMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects.
Brain Research, 986(1-2):39-53.

Classen C, Howes D, Synnott A 1994.

Aroma: The cultural history of smell.
Erste Aufl. London: Routledge-Verlag.

Cometto-Muniz JE, Cain WS 1990.

Thresholds for odor and nasal pungency.
Physiology & Behavior, 48(5):719-725.

Cometto-Muniz JE, Cain WS, Hudnell HK 1997.

Agonistic sensory effects of airborne chemicals in mixtures: Odor, nasal pungency, and eye irritation.
Perception & Psychophysics, 59(5):665-674.

Cometto-Muniz JE, Garcia-Medina MR, Calvino AM, Noriega G 1987.

Interactions between CO₂ oral pungency and taste.
Perception, 16(5):629-640.

Covington JW, Geisler MW, Polich J, Murphy C 1999.

Normal aging and odor intensity effects on the olfactory event-related potential.
International Journal of Psychophysiology, 32(3):205-214.

Cui L, Evans WJ 1997.

Olfactory event-related potentials to amyl acetate in congenital anosmia.
Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 102(4):303-306.

Daniels C, Gottwald B, Pause BM, Sojka B, Mehdorn HM, Ferstl R 2001.

Olfactory event-related potentials in patients with brain tumors.
Clinical Neurophysiology, 112(8):1523-1530.

Davidson RJ 1992.

Emotion and effective style: hemispheric substrates.
Psychological Science, 3(1):39-42.

Davidson RJ, Jackson DC, Larson CL 2000.

Human Electroencephalography.
In: Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG, Hrsg. Handbook of Psychophysiology. Zweite
Aufl. Cambridge: University Press.

Dalton P 2001.

Psychophysical methods in the study of olfaction and respiratory tract irritation.
American Industrial Hygiene Association, 62(6):705-710.

Daum RF, Sekinger B, Kobal G, Lang CJG 2000.

Riechprüfung mit „sniffin“ sticks“ zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson.
Der Nervenarzt, 71(8):643-650.

Dawson GD 1947.

Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 10(3):134-140.

Doty RL, Bromley SM, Moberg PJ, Hummel T 1997.

Laterality in human nasal chemoreception.

In: Christmas S, Hrsg. Cerebral Asymmetries in Sensory and Perceptual Processing. 1. Aufl.
Amsterdam: Elsevier-Verlag, 497-542.

Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD 1978.

Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans.

Physiology & Behavior, 20(2):175-185.

Doty RL, Deems D, Steller S 1988.

Olfactory dysfunction in parkinsonism: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration.

Neurology, 38(8):1237-1244.

Doty RL, Marcus A, Lee WW 1996.

Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT).

Laryngoscope, 106(3):353-356.

Doty RL, Shapman P, Appelbaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L 1984a.

Smell identification ability: changes with age.

Science, 226(4681):1441-1443.

Doty RL, Shapman P, Dann MS 1984b.

Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function.

Physiology & Behavior, 32(3):489-502.

Doty RL, Shapman P, Kimmelman CP, Dann MS 1984c.

University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic.

Laryngoscope, 94(2):176-178.

Doty RL, Snyder PJ, Huggins GR, Lowry LD 1981.

Endocrine, cardiovascular, and psychological correlates of olfactory sensitivity changes during menstrual cycle.

Journal of Comparative and Physiological Psychology, 95(1):45-60.

Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hortig HI 1992.

Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease.

Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 55(2):138-142.

Durkin MM, Gunwaldsen CA, Borowsky B, Jones KA, Branchek TA 1999.

An in situ hybridization study of the distribution of the GABA_{B2} protein mRNA in the rat CNS.

Molecular Brain Research, 71(2):185-200.

Ebe M, Homma I, Döpping M, Pastelak-Price C 2002.

Leitfaden für die EEG-Praxis – Ein Bildkompendium.

Dritte Aufl. München: Elsevier, Urban&Fischer.

Eichholz S 2004.

Objektive Riechprüfung mit kognitiven Potentialen durch Aufzeichnung olfaktorisch evozierter Potenziale (OEP) und der kontingenten negative Variation (CNV) [Dissertation].
Berlin: Humboldt-Universität.

Ekman GB, Berglund U, Berglund B, Lindwall T 1967.

Perceived intensity of odors as a function of time of adaption.

Scandinavian Journal of Psychology, 8(1):177-186.

Elsberg CA, Levy I 1935

The sense of smell. A new and simple method of quantitative olfactometry.

Bulletin of the Neurological Institute of New York, 4:5-19.

Evans WJ, Cui Liying, Starr A 1995.

Olfactory event-related potentials in normal human subjects: effects of age and gender.
Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 95(4):293-301.

Evans WJ, Kobal G, Lorig TS, Prah JD 1993.

Suggestions for collection and reporting of chemosensory (olfactory) event-related potentials.
Chemical Senses, 18(6):751-756.

Fabiani M, Gratton G, Coles MGH 2000.

Event-related brain potentials.

In: Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG, Hrsg. Handbook of Psychophysiology. Zweite Aufl. Cambridge: University Press.

Fadool DA, Ache BW 1992.

Plasma membrane inositol 1,4,5-trisphosphate-activated channels mediate signal transduction in lobster olfactory receptor neurons.

Neuron, 9(5):907-918.

Finger TE, Böttger B 1993.

Peripheral peptidergic fibers of the trigeminal nerve in the olfactory bulb of the rat.

The Journal of Comparative Neurology, 334(1):117-124.

Finger TE, Jeor VLS, Kinnamon JC, Silver WL 1990.

Ultrastructure of substance P- and CGRP-immunoreactive nerve fibers in the nasal epithelium.

The Journal of Comparative Neurology, 294(2):293-305.

Finkenzeller P 1966.

Gemittelte EEG-Potentiale bei olfaktorischer Reizung.

Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere, 292(1):76-80.

Fortunato V, Niccolini P 1949.

Un pratico olfattometro basato sulla bottiglia di Elsberg moderni metodi di olfattometria,
La Clinica Otorinolaringoiatrica, 1:33-51.

Frasnelli J, van Ruth S, Kriukova I, Hummel T 2005.

Intranasal concentrations of orally administered flavors.

Chemical Senses, 30(7), 575-582.

Friedman D, Kazmerski VA, Cycowicz YM 1998.

Effects of aging on the novelty P3 during attend and ignore oddball tasks.

Psychophysiology, 35(5):508-520.

Frye RE, Doty RL, Shaman P 1992.

Bilateral and unilateral olfactory sensitivity: relationship to handedness and gender.

In: Doty RL, Müller-Schwarze D, Hrsg. Chemical signals in vertebrates 6. 1. Aufl. New York: Plenum Press.

Fujii M, Fukazawa K, Takayasu S, Sakagami M 2002.

Olfactory dysfunction in patients with head trauma.

Auris Nasus Larynx, 29(1):35-40.

Garcia-Velasco J, Mondragon M 1991.

The incidence of the vomeronasal organ in 1000 human subjects and its possible clinical significance.

The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 39(4b):561-563.

Gartz I 2009.

Morphologische Korrelate des menschlichen Riechvermögens [Dissertation].

Dresden: Technische Universität.

Gaul J 1900.

Reflexe, die von der Nase ausgelöst werden.

In: Heymann P, Hrsg. Handbuch der Laryngologie und Rhinologie Bd. 3. Wien: Alfred-Holder-Verlag, 203-213.

Geisler MW, Morgan CD, Covington JW, Murphy C 1999a.

Neurophysiological performance and cognitive olfactory event-related brain potentials in young and elderly adults.

Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 21(1):108-126.

Geisler MW, Murphy C 2000.

Event-related brain potentials to attended and ignored olfactory and trigeminal stimuli.
International Journal of Psychophysiology, 37(3):309-315.

Geisler MW, Polich J 1994.

P300 habituation from visual stimuli?
Physiology & Behavior, 56(3):511-516.

Geisler MW, Schlotfeldt CR, Middleton CB, Dulay MF, Murphy C 1999b.

Traumatic brain injury assessed with olfactory event-related brain potentials.
Journal of Clinical Neurophysiology, 16(1):77-86

Gibbs FA, Davis H, Lennox WG 1935.

The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness.
Archives of Neurology and Psychiatry, 34(6):1133-1148.

Gilad Y, Man O, Pääbo S, Lancet D 2003.

Human specific loss of olfactory receptor genes.
Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America,
100(6):3324-3327.

Gordon HW, Sperry RW 1969.

Lateralization of olfactory perception in the surgically separated hemispheres of man.
Neuropsychologia, 7(2):111-120.

Gu Y, Huang LY 1994.

Modulation of glycine affinity for NMDA receptors by extracellular Ca²⁺ in trigeminal neurons.
The Journal of Neuroscience, 14(7):4561-4570.

Gudziol H 1981.

Die Reflexolfaktometrie - eine objektivierende Methode für die Überprüfung des Riechsinnese.
Erfahrungen mit dem olfaktosalivatorischen und olfakto-respiratorischen Reflex.
HNO-Praxis, 6: 38-43.

Gudziol H, Wajnert B, Förster G 2006.

Wie verändern angenehme und unangenehme Gerüche die Atmung?
Laryngo-Rhino-Otologie, 85(8):567-572.

Güttich H 1961.

Gustatorische Riechprüfung mit Riechstoffen und Mischreizschmeckstoffen.
Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde, 178:327-330.

Haehner A, Hummel T, Reichmann H 2011.

Olfactory loss in Parkinson's disease.
Parkinson's Disease 2011:450939.

Hari R, Portin K, Kettenmann B, Jousmäki V, Kobal G 1997.

Right-hemisphere preponderance of response to painful CO₂ stimulation of the human nasal mucosa.
Pain, 72(1-2):145-151.

Hasegawa M, Kern EB 1977.

The human nasal cycle.
Mayo Clinic Proceedings, 52(1):28-34.

Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T 2002.

Clinical assessment of retronasal olfactory function.
Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery, 128(4):414-418.

Henning H 1916.

Der Geruch.
Leipzig: Barth.

Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhösl C, Berghold S, Schneider N, Münster B 2002.

Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium.

Zweite, korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme-Verlag.

Hornung DE, Donald AL, Maxwell MM, Paul RS, Youngentob SL 1990.

Impact of left and right nostril olfactory abilities on binasal olfactory performance.

Chemical Senses, 15(2):233-237.

Huart C, Legrain V, Hummel T, Rombaux P, Mouraux A 2012.

Time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials to characterize the cortical representation of odors in humans.

Public Library of Science, 7(3):e33221.

Hummel T 2000.

Assessment of intranasal trigeminal stimulation.

International Journal of Psychophysiology, 36(2):147-155.

Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G 1998a.

Chemosensory event-related potentials change with age.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 108(2):208-217.

Hummel T, Doty RL, Yousem DM 2005.

Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation.

Chemical Senses, 30(suppl 1):i205-i206.

Hummel T, Futschik T, Frasnelli j, Hüttenbrink KB 2003.

Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on lateralization of chemosensory stimuli.

Toxicology Letters, 140-141:273-280.

Hummel T, Gollisch R, Wildt G, Kobal G 1991.

Changes in olfactory perception during the menstrual cycle.

Experientia 47(7):712-715.

Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G 2000.

Standards für die Ableitung chemosensorisch evozierter Potenziale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen.

HNO 48(6):481-485.

Hummel T, Kobal G 1992.

Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 84(1):84-89.

Hummel T, Kobal G 1999.

Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa.

European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 256(1):16-21.

Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A 2007.

Normative data for the “Sniffin' Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3, 000 subjects.

European Archives of Oto-, Rhino-, Laryngology, 264(3):237-243.

Hummel T, Livermore A 2002.

Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction.

International Archives of Occupational and Environmental Health, 75(5):305-313.

Hummel T, Livermore A, Hummel C, Kobal G 1992.

Chemosensory evoked potentials in man: relation to olfactory and painful sensations elicited by nicotine.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 84(2):192-195.

Hummel T, Mohammadain P, Kobal G 1998b.

Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination.

Chemical Senses, 23(5):541-544.

Hummel T, Rosenheim K, Knecht M, Heilmann S, Mürbe D, Hüttenbrink KB 1999.

Der gustatorische Riechtest in der Technik nach Güttich: Eine Überprüfung der klinischen Wertigkeit.

Laryngorhinootologie, 78(11):627-31.

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G 1997.

„Sniffin‘ Sticks‘: Olfactory Performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold.

Chemical Senses, 22(1):39-52.

Huttunen J, Kobal G, Kaukoranta E, Hari R 1986.

Cortical response to painful CO₂ stimulation of nasal mucosa: a magnetencephalographic study in man.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 64(4):347-349.

Ichikawa H, Sugimoto T 2002.

The co-expression of ASIC3 with calcitonin gene-related peptide and parvalbumin in the rat trigeminal ganglion.

Brain Research, 943(2):287-291.

Jasper HH 1958.

The ten-twenty electrode system of the International federation.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 10(2):371-375.

Jelaso AM, Acevedo S, Dang T, Lepere A, Ide CF 1998.

Interleukin 1 β and its type 1 receptor are expressed in developing neural circuits in the frog, *Xenopus laevis*.

The Journal of Comparative Neurology, 394(2):242-251.

Karlson P, Lüscher M 1959.

Pheromones’: a new term for a class of biologically active substances.

Nature, 183(4653):55-56.

Kelly JT, Prasad AK, Wexler AS 2000.

Detailed flow patterns in the nasal cavity.

Journal of Applied Physiology, 89(1):323-337.

Kendal-Reed M, Walker JC, Morgan WT, LaMacchio M, Lutz RW 1998.

Human responses to propionic acid. I. Quantification of within- and between-participant variation in perception by normosmics and anosmics.

Chemical Senses, 23(1):71-82.

Kettenmann B, Hummel C, Stefan H, Kobal G 1997a.

Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by the magnetic source imaging.

Chemical Senses, 22(5):493-502.

Kettenmann B, Stefan H, Kobal G 1997b.

Differences in magnetoencephalographically identified sources of cortical olfactory activity after stimulation with different odorants.

Chemical Senses 22, 347-361.

Kjær I, Hansen BF 1996.

Luteinizing hormone-releasing hormone and innervation pathways in human prenatal nasal submucosa: factors of importance in evaluating Kallmann's syndrome.

Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica, 104(9):680-688.

Knecht M, Kühnau D, Hüttenbrink KB, Witt M, Hummel T 2001.

Frequency and localization of the putative vomeronasal organ in humans in relation to age and gender.

The Laryngoscope, 111(3):448-452.

Knecht M, Witt M, Abolmaali N, Hüttenbrink KB, Hummel T 2003.

Das vomeronasale Organ des Menschen.

Der Nervenarzt 74(10):858-862.

Kobal G 1981.

Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns.
Stuttgart: Thieme-Verlag.

Kobal G, Hummel C 1988.

Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa.
Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 71(4):241-250.

Kobal G, Hummel T 1991.

Olfactory evoked potentials in humans.
In: Getchell TV, Bartoshuk LM, Doty RL, Snow JB, Hrsg. Smell and Taste in health and disease. Erste Aufl. New York: Raven Press, 255-273.

Kobal G, Hummel T 1994.

Olfactory (chemosensory) event-related potentials.
Toxicology and Industrial Health, 10(4-5):587-596.

Kobal G, Hummel T 1998.

Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients.
Laryngoscope, 108(7):1033-1035.

Kobal G, Hummel T, Van Toller S 1992.

Differences in human chemosensory evoked potentials to olfactory and somatosensory chemical stimuli presented to left and right nostrils.
Chemical Senses, 17(3):233-244.

Kobal G, Kettenmann B 2000.

Olfactory functional imaging and physiology.
International Journal of Psychophysiology, 36(2):157-163.

Kobal G, Palisch G, Wolf SR, Meyer ED, Hüttenbrink KB, Roscher S, Wagner R, Hummel T 2001.

A threshold-like measure for the assessment of olfactory sensitivity: the „random“ procedure.
European Archives of Otorhinolaryngology, 258(4):168-172.

Kobal G, Plattig KH 1976.

Olfactory evoked cortical responses from human EEG: Smell and somesthetic components.
Pflüger Archiv, 365:R50

Kobal G, Plattig KH 1978.

[Objective olfactometry: methodological annotations for recording olfactory EEG-responses from awake human].

EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete, 9(3):135-145.

Kobal G, Van Toller S, Hummel T 1989.

Is there directional smelling?

Experientia 45(2):130-132.

Koelega HS 1979.

Olfaction and sensory asymmetry.

Chemical Senses and Flavor, 4(1):89-95.

Kremer B, Klimek L, Mösges R 1998.

Clinical validation of a new olfactory test.

European Archiv of Otorhinolaryngology, 255(7):355-8.

Kurtz DB, Shee PR, Kent PF, White TL, Hornung DE, Wright HN 2000.

Odorant quality perception: A metric individual differences approach.

Perception & Psychophysics, 62(5):1121-1129.

Lascano AM, Hummel T, Lacroix JS, Landis BN, Michel CM 2010.

Spatio-temporal dynamics of the olfactory processing in the human brain: an event-related source imaging study.

Neuroscience, 167(3):700-708.

Laska M, Distel H, Hudson R 1997.

Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects.

Chemical Senses, 22(4):447-456.

Lenz H, Theelen W, Eichler J 1985.

[Nasale cycle using rhinomanometric measurements].

HNO, 33(2):58-61.

Lippert H 2003.

Lehrbuch Anatomie.

Sechste Aufl. München: Elsevier, Urban&Fischer-Verlag.

Liu L, Pugh W, Ma H, Simon SA 1993.

Identification of acetylcholine receptors in adult rat trigeminal ganglion neurons.

Brain Research, 617:37-42.

Livermore A, Hummel T, Kobal G 1992.

Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 83(3):201-210.

Lorig, TS 2000.

The application of electroencephalographic techniques to the study of human olfaction: a review and tutorial.

International Journal of Psychophysiology, 36(2):91-104.

Lorig TS, Elmes DG, Zald DH, Prado JV 1999.

A computer-controlled olfactometer for fMRI and electrophysiological studies of olfaction.

Behavior Research Methods, Instruments, & Computers: A Journal of Psychonomic Society, 31(2):370-375.

Lorig TS, Verspoor M 1996.

The effects of selective attention on chemosensory event-related potentials.

Chemical Senses, 21(4):484-485.

Lötsch J, Hummel T 2006.

The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function.
Behavioral Brain Research, 170(1):78-83.

Lötsch J, Marchi R, Kobal G 1997.

The influence of stimulus duration on the reliability of pain ratings after nociceptive stimulation of the nasal mucosa with CO₂.
European Journal of Pain, 1(3):207-213.

Luck SJ 2005.

An introduction to the event-related potential technique.
Erste Aufl. Cambridge: MIT Press.

Malnic B, Godfrey PA, Buck LB 2004.

The human olfactory receptor gene family.
Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, 101(8):2584-2589.

Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB 1999.

Combinatorial receptor codes for odors.
Cell, 96(5):713-723.

Masago R, Shimomura Y, Iwanaga K, Katsuura T 2001.

The effects of hedonic properties of odors and attentional modulation on the olfactory event-related potentials.
Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science, 20(1):7-13.

Meisami E, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP 1998.

Human Olfactory Bulb: Aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb.
Annals of the New York Academy of Science, 855:708-715.

Melzner, J, Bitter T, Guntinas-Lichius O, Gottschall R, Walther M, Gudziol H 2011.

Comparison of the orthonasal and retronasal detection thresholds for carbon dioxide in humans.

Chemical Senses, 36(5):435-441.

Meredith M 2001.

Human vomeronasal organ function. A critical review of best and worst cases.

Chemical Senses, 26(4):433-445.

Michel WC, Ache BW 1992.

Cyclic nucleotides mediate an odor-evoked potassium conductance in lobster olfactory receptor cells.

Journal of Neuroscience, 12(10):3979-3984.

Miyamoto T, Restrepo D, Cragoe EJ Jr, Teeter JH 1992.

IP₃- and cAMP-induced responses in isolated olfactory receptor neurons from the channel catfish.

Journal of Membrane Biology, 127(3):173-183.

Miltner W, Matjak M, Braun C, Diekmann H, Brody S 1994.

Emotional qualities of odors and their influence on the startle reflex in humans.

Psychophysiology, 31(1):107-110.

Moran DT, Jafek BW, Rowley JC III 1991.

The vomeronasal (Jacobson's) organ in man: ultrastructure and frequency of occurrence.

The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 39(4b):545-552.

Morgan CD, Covington JW, Geisler MW, Polich J, Murphy C 1997.

Olfactory event-related potentials: older males demonstrated the greatest deficits.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 104(4):351-358.

Morgan CD, Geisler MW, Covington J, Polich J, Murphy C 1999.

The olfactory P3 in young and older adults.

Psychophysiology, 36:281-287.

Morgan CD, Murphy C 2010.

Differential effects of active attention and age on event-related potentials to visual and olfactory stimuli.

International Journal of Psychophysiology, 78(2):190-199.

Murphy C, Morgan C, Geisler MW, Wetter C, Covington JW, Madowitz MD, Nordin S, Polich J 2000.

Olfactory event-related potentials in aging: normative data.

International Journal of Psychophysiology, 36(2):133-145.

Nakashima T, Kimmelman CP, Snow JB 1985.

Vomerolateral organs and nerves of Jacobson in the human fetus.

Acta Otolaryngologica, 99(3-4):266-271.

Navarrete-Palacios E, Hudson R, Reyes-Guerrero G, Guevara-Guzmán R 2003.

Lower olfactory threshold during ovulatory phase of the menstrual cycle.

Biological Psychology, 63(3):269-279.

Niimura Y, Nei M 2005.

Comparative evolutionary analysis of olfactory receptor gene clusters between humans and mice.

Gene, 346:13-21.

O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G 2000.

Sensory-specific satiety-related olfactory activation in the human orbitofrontal cortex.

Neuroreport 11(4):893-897.

Olofsson JK, Broman DA, Gilbert PE, Dean P, Nordin S, Murphy C 2006.

Laterality of the olfactory event-related potential response.

Chemical Senses, 31(7):669-704.

Olofsson JK, Nordin S 2004.

Gender differences in chemosensory perception and event-related potentials.

Chemical Senses, 29(7):629-637.

Pause BM, Krauel K 2000.

Chemosensory event-related potentials (CSERP) as a key to the psychology of odors.
International Journal of Psychophysiology, 36(2):105-122.

Pause BM, Sojka B, Ferstl R 1997.

Central processing of odor concentration is a temporal phenomenon as revealed by
chemosensory event-related potentials (CSERP).
Chemical Senses, 22(1):9-26.

Pause BM, Sojka B, Krauel K, Ferstl R 1996.

The nature of the late positive complex within the olfactory event-related potential (OERP).
Psychophysiology, 33(4):376-384.

Peters JM, Hummel T, Kratzsch T, Lötsch J, Skarke C, Frölich L 2003.

Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease: an investigation
using psychophysical and electrophysiological techniques.
The American Journal of Psychiatry, 160(11):1995-2002.

Prah JD, Benignus VA 1992.

Olfactory evoked responses to odorous stimuli in different intensities.
Chemical Senses, 17(4):417-425.

Price JL 1990.

Olfactory System.
In: Paxinos G. The Human Nervous System. Erste Aufl. San Diego: Academic Press.

Probst R, Grevers G, Iro H 2004.

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.
Zweite Aufl. Stuttgart: Thieme-Verlag.

Reed RR 1992.

Signaling pathways in odorant detection.
Neuron, 8(2):205-209.

Restrepo D, Miyamoto T, Bryant BP, Teeter JH 1990.

Odor stimuli trigger influx of calcium into olfactory neurons of the channel catfish.
Science, 249(4973):1166-1168.

Rohen JW, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E 2002.

Anatomie des Menschen. Fotografischer Atlas.
Fünfte, neubearbeitete Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer-Verlag.

Rombaux P, Guérit JM, Mouraux A 2008.

Lateralisation of the intranasal trigeminal chemosensory event-related potentials.
Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 38(1):23-30.

Rombaux P, Huart C, Mouraux A 2012.

Assessment of chemosensory function using electroencephalographic techniques.
Rhinology, 50(1):3-11.

Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Guérit JM, Hummel T 2006.

Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials.
Clinical Neurophysiology, 36(2):53-62.

Roseburg B, Fikentscher R 1977.

Klinische Olfaktologie und Gustologie.
Leipzig: Barth.

Royster M, Driscoll P, Kelly PA, Freemark M 1995.

The prolactin receptor in the fetal rat: cellular localization of messenger ribonucleic acid, immunoreactive protein, and ligand-binding activity and induction of expression in late gestation.
Endocrinology, 136(9):3892-3900.

Ruysch F 1703.

Thesaurus Anatomicus Vol 3.
Amsterdam: Wolthers.

Savic I, Gulyas B 2000.

PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril.

Neuroreport, 11(13):2861-2866.

Schaefer ML, Böttger B, Silver WL, Finger TE 2002.

Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: A potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli.

The Journal of Comparative Neurology, 444(3):221-226.

Scheibe M, Zahnert T, Hummel T 2006.

Topographical differences in the trigeminal sensitivity of the human nasal mucosa.

Neuroreport, 17(13):1417-1420.

Schneider RA, Wolf S 1960.

Relation of olfactory acuity to nasal membrane function.

Journal of Applied Physiology, 15:914-920.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K 2006.

Prometheus. Lernatlas der Anatomie. Kopf und Neuroanatomie.

Erste Aufl. Stuttgart: Thieme-Verlag.

Silver WL, Arzt AH, Mason JR 1988.

A comparison of the discriminatory ability and sensitivity of the trigeminal and olfactory systems to chemical stimuli in the tiger salamander.

Journal of Comparative Physiology, 164(1):55-66.

Silver WL, Moulton DG 1982.

Chemosensitivity of rat nasal trigeminal receptors.

Physiology & Behavior, 28(5):927-931.

Simmen D, Briner HR, Hess K 1999.

Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdisketten.

Laryngorhinootologie, 78(3):125-30.

Smith TD, Bathnagar KP 2000.

The human vomeronasal organ. Part II: prenatal development.

Journal of Anatomy, 197(3):421-436.

Snyder SH, Sklar PB, Pevsner J 1988.

Molecular mechanism of olfaction.

The Journal of Biological Chemistry, 263(28):13971-13974.

Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, Gabrieli JDE 1998.

Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex.

Nature, 392(6673):282–286.

Spehr J 2004.

Molekulare Mechanismen der Chemorezeption trigeminaler Neurone von Säugetieren
[Dissertation].

Bochum: Ruhr-Universität.

Spehr M, Wetzel CH, Hatt H, Ache BW 2002.

3-Phosphoinositides modulate cyclic nucleotide signaling in olfactory receptor neurons.

Neuron, 33(5):731-739.

Steen KH, Reeh PW, Anton F, Handwerker HO 1992.

Protons selectively induce lasting excitation and sensitization of nociceptors in rat skin.

Journal of Neuroscience 12(1):86-95.

Steen KH, Wegner H, Kreysel H, Reeh P 1995.

The pH-release of rat cutaneous nociceptors correlates with extracellular [Na⁺] and is increased under amiloride, in vitro.

Society of Neuroscience 21:648.

Storp F 1997.

Geruch & Gefühl – Eine empirische Studie über den Einfluß von olfaktorischen Reizen auf Emotionen [Dissertation].

München: Ludwig-Maximilians-Universität.

Stuck BA, Frey S, Freiburg C, Hörmann K, Zahnert T, Hummel T 2006.

Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration.

Clinical Neurophysiology 117(6):1367-1375.

Sumino R, Dubner R 1981.

Response characteristics of specific thermoreceptive afferents innervating monkey facial skin and their relationship to human thermal sensitivity.

Brain Research Reviews, 3(2):105-122.

Tateyama T, Hummel T, Roscher S, Post H, Kobal G 1998.

Relation of event-related potentials to changes in stimulus concentration.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 108(5):449-455.

Thesen, T, Murphy C 2001.

Age-related changes in olfactory processing detected with olfactory event-related brain potentials using velopharyngeal closure and natural breathing.

International Journal of Psychophysiology, 40(2):119-127.

Toulouse E, Vaschide N 1899.

L'asymetrie sensorielle olfactive.

Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie, 51:785-787.

Trepel M 1999.

Neuroanatomie. Struktur und Funktion.

Zweite Aufl. München: Elsevier, Urban&Fischer.

Trotier D, Døving KB 1998.

‘Anatomical description of a new organ in the nose of domesticated animals’ by Ludvig Jacobson (1813).

Chemical Senses, 23(6):743-754.

Trotier D, Eloit C, Wasser M, Talmain G, Bensimon JL, Døving KB, Ferrand J 2000.

The vomeronasal cavity in adult humans.

Chemical Senses, 25(4):369-380.

Volavka J, Matousek M, Roubicek J 1967.

Mental arithmetic and eye opening. An EEG frequency analysis and GSR study.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 22(2):174-176.

Walker JC, Kendal-Reed M, Hall SB, Morgan WT, Polyakov VV, Lutz RW 2001.

Human responses to propionic acid II. Quantification of breathing responses on their relationship to perception.

Chemical Senses, 26(4):351-358.

Watanabe K, Umezu K, Kurahashi T 2002.

Human olfactory contrast changes during the menstrual cycle.

Japanese Journal of Physiology, 52(4):353-359.

Weber EH 1834.

De pulsu, resorptione, auditu et tactu.

Leipzig: Köhler CF.

Welge-Lüssen A 1999.

Chemosensorisch evozierte Potenziale. Anwendung und Bedeutung im klinischen Alltag.

HNO, 47(5):453-555.

Weismann M, Yousry I, Heuberger E, Nolte A, Ilmberger J, Kobal G, Yousry TA,

Kettmann B, Naidich TP 2001.

Functional magnetic resonance imaging of human olfaction.

Neuroimaging Clinics of North America, 11(2):237-250, VIII.

Witt M, Georgiewa B, Knecht M, Hummel T 2002.

On the chemosensory nature of the vomeronasal epithelium in adult humans.

Histochemistry and Cell Biology, 117(6):493-509.

Wolfensberger M, Schnieper I, Welge-Lüssen A 2000.

Sniffin' Sticks: a new olfactory test battery.

Acta Otolaryngologica, 120(2):303-306.

Wright HN 1987.

Characterization of olfactory dysfunction.

Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, 113(2):163-168.

Youngentob SL, Kurtz DB, Leopold DA, Mozell MM, Hornung DE 1982.

Olfactory sensitivity: is there laterality?

Chemical Senses, 7(1):11-21.

Yousem DM, Williams SCR, Howard RO, Andrew C, Simmons A, Allin M, Geckle, RJ, Suskind D, Bullmore ET, Brammer MJ, Doty RL 1997.

Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data.

Radiology, 204(3):833-838.

Zald DH, Pardo JV 1997.

Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation.

Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, 94(8):4119-4124.

Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E 1992.

Functional localization and lateralization of human olfactory cortex.

Nature, 360(6402):339-340.

V. Anhang

Probandeninformation zur Olfaktometrie

Titel des Vorhabens: „EEG-Ableitung der olfaktorisch evozierten Potenziale bei streng einseitiger Stimulation des Riechepithels mit dem Olfaktometer“

Sehr geehrte Probandin,
sehr geehrter Proband,

wir möchten eine Studie über die streng einseitige Stimulation des Riechepithels mit dem Olfaktometer bei Verschluss der anderen Nasenseite durchführen. Im Rahmen dieser Studie benötigen wir gesunde Probanden mit einem normalen Riechvermögen im Alter von 18 – 30 Jahren. Wir freuen uns, dass Sie sich zur Teilnahme an der Studie entschlossen haben.

Ziel der Untersuchung ist es, mittels Ableitung der Hirnströme im Elektroenzephalogramm (EEG) herauszufinden, ob es möglich ist, bei streng einseitiger Stimulation der Nasenschleimhaut mit einem Geruchsstoff ein evoziertes Potenzial auszulösen und ob es in den EEG-Ableitungen Unterschiede zur bisherigen Methode gibt.

Vor Untersuchungsbeginn wird mit Hilfe von mit Geruchsstoffen gefüllten Stiften (Sniffin‘ Sticks) Ihr SDI-Wert (Riechindex) ermittelt, die darin enthaltenen Stoffe sind für Sie unbedenklich und nicht schädlich. Der SDI-Wert zeigt, ob Sie ein normales Riechvermögen haben. Außerdem wird Ihnen die Atemtechnik des velopharyngealen Verschlusses beigebracht. Dadurch wird sichergestellt, dass es während der Messung nicht zu einer Vermischung der Atemluft mit der Olfaktometerluft kommt.

Zur Reizapplikation nutzen wir ein Flussolfaktometer. Zunächst wird Neutralluft kontrollierter Temperatur und Luftfeuchte über eine Sonde in das unverschlossene Nasenloch geleitet. Das Gerät setzt automatisch alle 35 Sekunden einen Riechstoff frei, die Dauer dieses Reizes beträgt 200 ms. Als Riechstoff wird Schwefelwasserstoff verwendet. Dieser riecht etwas unangenehm nach faulen Eiern. Weiterhin erfolgt eine Reizung der Nasenschleimhaut mit geruchlosem Kohlendioxid. Hierbei wird ein leichtes Kribbeln verspürt. Die Messung der Hirnströme (evozierte EEG-Potenziale) erfolgt über Elektroden, die vor Versuchsbeginn an Ihrem Kopf befestigt werden.

Die im Rahmen dieser Untersuchung gewonnenen Daten werden gesammelt und in der Auswertung anonymisiert. Im Falle einer Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls unter Beachtung des Thüringer Datenschutzgesetzes gewährleistet.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Studie zurückgetreten.

28.01.2009

Prof. Dr. med. H. Gudziol

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Einverständniserklärung:

Titel des Vorhabens: „EEG-Ableitung der olfaktorisch evozierten Potenziale bei streng einseitiger Stimulation des Riechepithels mit dem Olfaktometer“

Ich, _____, geboren am _____, habe ein Exemplar der Probandeninformation erhalten, habe diese verstanden und hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen.

Ich erkläre mich bereit, nachdem ich über Wesen und Zweck der klinischen Untersuchung aufgeklärt worden bin, an der klinischen Studie „EEG-Ableitung der olfaktorisch evozierten Potenziale bei streng einseitiger Stimulation des Riechepithels mit dem Olfaktometer“ teilzunehmen.

Ich bin über Art, Dauer und Ablauf der Untersuchung und über zu erwartende Wirkungen und Risiken aufgeklärt worden.

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Studie erfolgenden Aufzeichnung, Auswertung und anonymisierten Weitergabe personenbezogener Daten einverstanden bin.

Ich bin mit der Untersuchung einverstanden und habe keine weiteren Fragen. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich ohne Angabe von Gründen die Untersuchung jederzeit abbrechen oder mein Einverständnis zurückziehen kann.

Datum

Datum

.....
**Unterschrift
des Probanden**

.....
**Unterschrift des
Versuchsdurchführenden**

Prof. Dr. med. H. Gudziol
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Fassung vom 12.01.2009

Probandenalter und SDI-Werte

Proband	Alter	Schwelle rechts	Schwelle links	Diskrimination birhin	Identifikation birhin	SDI rechts	SDI links
1 (AlCa)	18	7,5	7,5	16	14	37,5	37,5
2 (BrJo)	23	6,25	6,5	12	15	33,25	33,5
3 (DiMa)	23	7,75	7,75	15	15	37,75	37,75
4 (FiJa)	23	8,25	8,5	16	14	38,25	38,5
5 (FiLi)	24	8,25	8,75	16	14	38,25	38,75
6 (FiNa)	23	12,75	12,75	13	14	39,75	39,75
7 (FiCl)	25	6,75	6,75	16	15	37,75	37,75
8 (FrJu)	24	7,5	7	12	12	31,5	31
9 (FuAn)	23	6,5	6,75	13	16	35,5	35,75
10 (KaAn)	29	8,5	8,25	16	15	39,5	39,25
11 (MaFl)	24	7	7,25	15	15	37	37,5
12 (RoJa)	24	9,25	8,75	16	12	37,25	36,75
13 (ScDa)	24	8,25	8,5	14	15	37,25	37,5
14 (ScCh)	24	7,5	7,5	14	14	35,5	35,5
15 (ScOl)	26	7,7	6,5	11	14	32,75	31,5
16 (ScKa)	22	8,75	9,25	15	14	37,75	38,25
17 (ScMa)	25	6,75	6,5	16	14	36,75	36,5
18 (VoMa)	25	8,25	8,25	12	14	34,25	34,25

Mittelwerte und Standardabweichungen aller Amplituden und Latenzen für alle Ableitepositionen

H₂S

Latenzen/ Amplituden	rechts				links			
	geschlossen		offen		geschlossen		offen	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Fz-P1 [ms]	171,41	43,05	177,53	84,11	210,47	77,61	206,59	61,64
Fz-N1 [ms]	278,59	88,61	256,71	110,60	306,12	95,64	296,12	114,50
Fz-P2 [ms]	710,94	185,02	680,00	111,56	694,12	187,16	740,12	133,56
Fz-N1/P2 [µV]	14,20	8,13	13,95	3,86	15,67	7,71	13,81	4,91
Cz-P1 [ms]	178,35	49,60	176,71	77,24	181,18	62,57	199,88	62,30
Cz-N1 [ms]	267,41	83,02	241,76	102,64	288,82	96,12	282,94	98,98
Cz-P2 [ms]	701,29	136,24	688,12	98,48	687,14	150,10	708,35	110,66
Cz-N1/P2 [µV]	16,49	8,25	16,28	3,03	18,26	7,59	15,96	4,98
Pz-P1 [ms]	166,47	50,09	170,94	70,38	187,76	53,02	203,18	49,88
Pz-N1 [ms]	267,88	110,76	278,12	133,97	292,59	87,71	280,12	94,65
Pz-P2 [ms]	737,53	162,66	711,06	108,81	696,47	132,29	705,88	106,52
Pz-N1/P2 [µV]	14,96	5,16	13,99	3,47	17,56	5,84	16,51	4,94
C3-P1 [ms]	173,76	42,93	175,53	75,27	184,59	55,71	199,06	61,62
C3-N1 [ms]	270,94	85,76	262,35	108,51	306,94	91,50	280,12	97,80
C3-P2 [ms]	716,47	149,43	688,59	101,97	681,65	135,38	721,76	115,66

C3-N1/P2 [μ V]	12,87	5,58	13,07	2,88	14,19	5,55	12,76	4,46
C4-P1 [ms]	170,59	49,51	175,88	63,87	196,24	73,71	208,59	61,57
C4-N1 [ms]	279,18	110,14	260,12	109,38	295,41	99,45	295,76	86,78
C4-P2 [ms]	712,12	143,26	684,12	133,04	681,29	139,57	735,18	120,68
C4-N1/P2 [μ V]	13,98	6,61	14,38	4,48	15,32	6,42	14,66	4,91

CO₂

Latenzen/ Amplituden	rechts				links			
	geschlossen		offen		geschlossen		offen	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Fz-P1 [ms]	281,63	74,20	236,88	71,62	256,00	73,03	250,88	61,87
Fz-N1 [ms]	353,00	85,18	327,88	86,63	332,38	73,68	342,00	66,69
Fz-P2 [ms]	554,50	73,24	525,13	55,20	535,00	61,33	550,00	64,37
Fz-N1/P2 [μ V]	27,66	13,82	28,62	15,21	26,16	12,72	30,82	14,39
Cz-P1 [ms]	281,33	68,29	240,38	69,10	252,19	73,44	259,75	58,85
Cz-N1 [ms]	349,75	89,66	339,00	80,81	337,13	73,32	335,13	53,36
Cz-P2 [ms]	562,00	78,44	536,38	64,44	555,50	88,76	545,38	56,86
Cz-N1/P2 [μ V]	31,51	14,72	30,17	12,52	28,65	13,34	34,63	11,89
Pz-P1 [ms]	287,63	68,79	245,00	66,67	263,00	67,00	265,88	64,09
Pz-N1 [ms]	363,88	89,21	350,63	85,37	339,00	83,14	342,00	65,28
Pz-P2 [ms]	570,00	90,75	548,25	71,03	567,00	98,11	545,13	48,78
Pz-N1/P2 [μ V]	20,66	6,71	21,64	6,15	21,38	5,58	24,19	7,82
C3-P1 [ms]	282,25	71,58	249,50	61,85	254,63	63,24	259,94	46,80
C3-N1 [ms]	364,88	68,65	348,13	65,27	350,63	64,78	337,88	46,79
C3-P2 [ms]	566,50	79,30	542,50	55,65	565,75	99,08	538,75	54,67
C3-N1/P2 [μ V]	25,73	10,73	26,35	11,88	32,14	8,41	26,53	10,64
C4-P1 [ms]	290,50	66,18	252,63	63,09	253,38	66,45	261,88	56,41
C4-N1 [ms]	379,50	69,17	360,75	79,67	332,00	64,29	337,25	62,48
C4-P2 [ms]	567,19	85,88	538,63	52,11	565,13	197,43	548,13	54,35
C4-N1/P2 [μ V]	25,20	9,70	23,69	8,92	24,00	9,02	27,07	7,79

Mittelwerte der Genauigkeit nach Reizmodus

Proband	H2Srg	CO2rg	H2Slg	CO2lg	H2Sro	CO2ro	H2Slo	CO2lg
1 (AlCa)	86,55	85,06	91,67	91,64	91,53	90,67	89,72	90,68
2 (BrJo)	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*	_*
3 (DiMa)	74,75	69,95	86,18	76,00	67,20	72,20	72,06	74,73
4 (FiJa)	86,90	86,60	93,28	90,82	91,40	89,55	91,67	92,27
5 (FiLi)	91,05	88,50	92,11	92,18	91,50	91,85	92,53	91,05
6 (FiNa)	87,25	90,95	85,39	86,60	85,00	89,63	88,56	83,71
7 (FiCl)	87,85	87,90	84,22	88,68	77,90	84,85	88,33	86,36

8 (FrJu)	69,14	-*	76,44	-*	71,32	-*	76,65	-*
9 (FuAn)	80,90	82,65	86,89	90,50	71,10	76,25	75,65	72,05
10 (KaAn)	90,75	92,90	90,35	90,95	91,90	90,50	91,61	91,14
11 (MaFl)	90,15	89,55	88,94	90,14	88,68	92,00	90,17	91,29
12 (RoJa)	86,15	86,68	93,06	91,76	83,15	89,75	89,00	88,68
13 (ScDa)	90,50	91,20	90,33	91,15	90,80	90,21	89,89	90,32
14 (ScCh)	88,65	86,85	93,83	92,91	88,00	87,05	88,22	89,05
15 (ScOl)	88,78	91,75	91,00	92,18	91,50	93,11	90,29	90,11
16 (ScKa)	89,53	89,90	90,58	90,68	88,90	90,00	90,53	88,74
17 (ScMa)	68,25	72,78	60,39	73,75	79,45	81,55	69,39	73,68
18 (VoMa)	87,83	89,14	88,72	87,45	86,18	88,47	84,78	87,38

* aus der Wertung genommen, da evozierte Potenziale nicht auswertbar

Wahrgenommene und nicht wahrgenommene Reize nach Reizmodus

Proband	H2S geschl		CO2 geschl		H2S offen		CO2 offen	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
1 (AlCa)	35	5	37	3	39	1	40	0
2 (BrJo)	35	5	38	2	38	2	40	0
3 (DiMa)	36	4	38	2	38	2	39	1
4 (FiJa)	37	3	39	1	39	1	40	0
5 (FiLi)	37	3	40	0	38	2	39	1
6 (FiNa)	38	2	39	1	38	2	40	0
7 (FiCl)	32	8	37	3	35	5	37	3
8 (FrJu)	33	7	40	0	38	2	40	0
9 (FuAn)	35	5	39	1	36	4	38	2
10 (KaAn)	35	5	40	0	37	3	39	1
11 (MaFl)	36	4	39	1	40	0	40	0
12 (RoJa)	33	7	38	2	38	2	36	4
13 (ScDa)	36	4	38	2	37	3	40	0
14 (ScCh)	34	6	40	0	37	3	40	0
15 (ScOl)	35	5	37	3	36	4	39	1
16 (ScKa)	36	4	38	2	37	3	40	0
17 (ScMa)	33	7	35	5	38	2	39	1
18 (VoMa)	31	9	33	7	39	1	35	5
Igs.	627	93	685	35	678	42	701	19

Kolmogorov-Smirnov-Test aller Latenzen und Amplituden mit Mittelwerten und Standardabweichungen für alle Ableitepositionen

H₂S rechts offen

		1rg-F _z -P1 [ms]	1rg-F _z -N1 [ms]	1rg-F _z -P2 [ms]	1rg-F _z -Amp (N1/P2) [µV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	171,41	278,59	710,94	14,1982
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	43,045	88,611	185,018	8,13438

Extremste Differenzen Absolut	,121	,263	,224	,226
Kolmogorov-Smirnov-Z	,499	1,086	,922	,934
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,939	,157	,314	,301

	1rg-C _z -P1 [ms]	1rg-C _z -N1 [ms]	1rg-C _z -P2 [ms]	1rg-C _z -Amp (N1/P2) [µV]
N	17	17	17	17
Parameter der Mittelwert	178,35	267,41	701,29	16,4865
Normalverteilung ^{a,b} Standardabweichung	49,600	83,017	136,239	8,24688
Extremste Differenzen Absolut	,155	,244	,221	,164
Kolmogorov-Smirnov-Z	,639	1,007	,913	,674
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,754	,222	,325	,694

	1rg-P _z -P1 [ms]	1rg-P _z -N1 [ms]	1rg-P _z -P2 [ms]	1rg-P _z -Amp (N1/P2) [µV]
N	17	17	17	17
Parameter der Mittelwert	166,47	267,41	701,29	16,4865
Normalverteilung ^{a,b} Standardabweichung	50,093	83,017	136,239	8,24688
Extremste Differenzen Absolut	,140	,244	,221	,164
Kolmogorov-Smirnov-Z	,578	1,007	,913	,674
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,847	,222	,325	,694

	1rg-C ₃ -P1 [ms]	1rg-C ₃ -N1 [ms]	1rg-C ₃ -P2 [ms]	1rg-C ₃ -Amp (N1/P2) [µV]
N	17	17	17	17
Parameter der Mittelwert	173,76	270,94	716,47	12,8665
Normalverteilung ^{a,b} Standardabweichung	42,929	85,762	149,435	5,58404
Extremste Differenzen Absolut	,142	,257	,199	,171
Kolmogorov-Smirnov-Z	,584	1,058	,819	,704
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,839	,178	,455	,643

	1rg-C ₄ -P1 [ms]	1rg-C ₄ -N1 [ms]	1rg-C ₄ -P2 [ms]	1rg-C ₄ -Amp (N1/P2) [µV]
N	17	17	17	17
Parameter der Mittelwert	170,59	279,18	712,12	13,9812
Normalverteilung ^{a,b} Standardabweichung	49,506	110,143	143,258	6,61083
Extremste Differenzen Absolut	,175	,334	,182	,180
Kolmogorov-Smirnov-Z	,720	1,376	,751	,742
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,617	,034	,564	,579

H₂S rechts offen

	1ro-F _z -P1 [ms]	1ro-F _z -N1 [ms]	1ro-F _z -P2 [ms]	1ro-F _z -Amp (N1/P2) [µV]
N	17	17	17	17
Parameter der Mittelwert	177,53	256,71	680,00	13,9547
Normalverteilung ^{a,b} Standardabweichung	84,115	110,689	111,559	3,85632
Extremste Differenzen Absolut	,196	,259	,173	,110
Kolmogorov-Smirnov-Z	,810	1,067	,715	,452
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,470	,172	,625	,973

	1ro-C _z -P1 [ms]	1ro-C _z -N1 [ms]	1ro-C _z -P2 [ms]	1ro-C _z -Amp (N1/P2) [µV]
N	17	17	17	17
Parameter der Mittelwert	176,71	241,76	688,12	16,2835
Normalverteilung ^{a,b} Standardabweichung	77,236	102,637	98,480	3,02546
Extremste Differenzen Absolut	,176	,246	,157	,135
Kolmogorov-Smirnov-Z	,725	1,015	,648	,558
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,609	,215	,738	,874

		1ro-P _z -P1 [ms]	1ro-P _z -N1 [ms]	1ro-P _z -P2 [ms]	1ro-P _z -Amp (N1/P2) [µV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	170,94	278,12	711,06	13,9935
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	70,378	133,973	108,807	3,47172
Extremste Differenzen	Absolut	,133	,236	,136	,092
Kolmogorov-Smirnov-Z		,547	,973	,562	,378
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,888	,257	,869	,996

		1ro-C ₃ -P1 [ms]	1ro-C ₃ -N1 [ms]	1ro-C ₃ -P2 [ms]	1ro-C ₃ -Amp (N1/P2) [µV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	175,53	262,35	688,59	13,0676
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	75,275	108,509	101,968	2,88066
Extremste Differenzen	Absolut	,166	,237	,214	,151
Kolmogorov-Smirnov-Z		,686	,975	,881	,622
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,675	,254	,367	,781

		1ro-C ₄ -P1 [ms]	1ro-C ₄ -N1 [ms]	1ro-C ₄ -P2 [ms]	1ro-C ₄ -Amp (N1/P2) [µV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	175,88	260,12	684,12	14,3771
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	63,869	109,381	133,042	4,47906
Extremste Differenzen	Absolut	,180	,236	,158	,244
Kolmogorov-Smirnov-Z		,743	,973	,652	1,006
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,578	,257	,732	,224

H₂S links geschlossen

		1lg-F _z -P1 [ms]	1lg-F _z -N1 [ms]	1lg-F _z -P2 [ms]	1lg-F _z -Amp (N1/P2) [µV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	210,47	306,12	694,12	15,6735
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	77,610	95,641	187,160	7,71113
Extremste Differenzen	Absolut	,226	,193	,202	,165
Kolmogorov-Smirnov-Z		,932	,796	,833	,682
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,302	,492	,435	,682

		1lg-C _z -P1 [ms]	1lg-C _z -N1 [ms]	1lg-C _z -P2 [ms]	1lg-C _z -Amp (N1/P2) [µV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	181,18	288,82	687,41	18,2600
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	62,570	96,122	150,105	7,58812
Extremste Differenzen	Absolut	,114	,099	,153	,272
Kolmogorov-Smirnov-Z		,469	,407	,632	1,121
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,962	,991	,764	,134

		1lg-P _z -P1 [ms]	1lg-P _z -N1 [ms]	1lg-P _z -P2 [ms]	1lg-P _z -Amp (N1/P2) [µV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	187,76	292,59	696,47	17,5594
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	53,018	87,706	132,289	5,83772
Extremste Differenzen	Absolut	,106	,140	,130	,183
Kolmogorov-Smirnov-Z		,438	,576	,537	,755
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,979	,849	,901	,557

		1lg-C ₃ -P1 [ms]	1lg-C ₃ -N1 [ms]	1lg-C ₃ -P2 [ms]	1lg-C ₃ -Amp (N1/P2) [μV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	184,59	306,94	681,65	14,1947
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	55,712	91,499	135,376	5,55463
Extremste Differenzen	Absolut	,157	,135	,124	,193
Kolmogorov-Smirnov-Z		,646	,556	,510	,794
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,742	,877	,929	,495

		1lg-C ₄ -P1 [ms]	1lg-C ₄ -N1 [ms]	1lg-C ₄ -P2 [ms]	1lg-C ₄ -Amp (N1/P2) [μV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	196,24	295,41	681,29	15,3194
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	73,712	99,450	139,574	6,41535
Extremste Differenzen	Absolut	,149	,135	,210	,156
Kolmogorov-Smirnov-Z		,613	,558	,866	,643
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,796	,874	,387	,747

H₂S links offen

		1lo-F _z -P1 [ms]	1lo-F _z -N1 [ms]	1lo-F _z -P2 [ms]	1lo-F _z -Amp (N1/P2) [μV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	206,59	296,12	740,12	13,8147
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	61,639	114,548	133,564	4,90966
Extremste Differenzen	Absolut	,156	,151	,154	,110
Kolmogorov-Smirnov-Z		,645	,623	,635	,454
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,743	,779	,760	,972

		1lo-C _z -P1 [ms]	1lo-C _z -N1 [ms]	1lo-C _z -P2 [ms]	1lo-C _z -Amp (N1/P2) [μV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	199,88	282,94	708,35	15,9635
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	62,300	98,957	110,655	4,98349
Extremste Differenzen	Absolut	,146	,167	,171	,203
Kolmogorov-Smirnov-Z		,603	,688	,706	,836
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,810	,670	,641	,429

		1lo-P _z -P1 [ms]	1lo-P _z -N1 [ms]	1lo-P _z -P2 [ms]	1lo-P _z -Amp (N1/P2) [μV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	203,18	280,12	705,88	16,51
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	49,875	94,648	106,516	4,940
Extremste Differenzen	Absolut	,104	,223	,161	,155
Kolmogorov-Smirnov-Z		,431	,920	,662	,638
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,983	,317	,715	,754

		1lo-C ₃ -P1 [ms]	1lo-C ₃ -N1 [ms]	1lo-C ₃ -P2 [ms]	1lo-C ₃ -Amp (N1/P2) [μV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	199,06	280,12	721,76	12,7641
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	61,616	97,802	115,659	4,46493
Extremste Differenzen	Absolut	,108	,137	,160	,184
Kolmogorov-Smirnov-Z		,445	,566	,660	,761
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,976	,864	,719	,549

		1lo-C ₄ -P1 [ms]	1lo-C ₄ -N1 [ms]	1lo-C ₄ -P2 [ms]	1lo-C ₄ -Amp (N1/P2) [μV]
N		17	17	17	17
Parameter der	Mittelwert	208,59	295,76	735,18	14,6647
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	61,570	86,784	120,679	4,91111
Extremste Differenzen	Absolut	,141	,201	,145	,225
Kolmogorov-Smirnov-Z		,581	,829	,597	,928

Exakte Signifikanz (2-seitig)	,843	,441	,819	,307
-------------------------------	------	------	------	------

CO₂ rechts geschlossen

	2rg-F _z -P1 [ms]	2rg-F _z -N1 [ms]	2rg-F _z -P2 [ms]	2rg-F _z -Amp (N1/P2) [μV]
N	16	16	16	16
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert 281,63	Mittelwert 353,00	Mittelwert 554,50	Mittelwert 27,6606
	Standardabweichung 74,204	Standardabweichung 85,182	Standardabweichung 73,243	Standardabweichung 13,81750
Extremste Differenzen	Absolut ,112	Absolut ,176	Absolut ,125	Absolut ,162
Kolmogorov-Smirnov-Z	,449	,705	,500	,646
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,974	,639	,937	,740

	2rg-C _z -P1 [ms]	2rg-C _z -N1 [ms]	2rg-C _z -P2 [ms]	2rg-C _z -Amp (N1/P2) [μV]
N	16	16	16	16
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert 281,63	Mittelwert 349,75	Mittelwert 562,00	Mittelwert 31,5100
	Standardabweichung 68,287	Standardabweichung 89,660	Standardabweichung 78,438	Standardabweichung 14,72477
Extremste Differenzen	Absolut ,111	Absolut ,153	Absolut ,216	Absolut ,159
Kolmogorov-Smirnov-Z	,445	,612	,863	,635
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,976	,795	,390	,758

	2rg-P _z -P1 [ms]	2rg-P _z -N1 [ms]	2rg-P _z -P2 [ms]	2rg-P _z -Amp (N1/P2) [μV]
N	16	16	16	16
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert 287,63	Mittelwert 363,88	Mittelwert 570,00	Mittelwert 20,6638
	Standardabweichung 69,785	Standardabweichung 89,208	Standardabweichung 90,748	Standardabweichung 6,70584
Extremste Differenzen	Absolut ,224	Absolut ,143	Absolut ,212	Absolut ,084
Kolmogorov-Smirnov-Z	,896	,574	,849	,335
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,346	,852	,410	,999

	2rg-C ₃ -P1 [ms]	2rg-C ₃ -N1 [ms]	2rg-C ₃ -P2 [ms]	2rg-C ₃ -Amp (N1/P2) [μV]
N	16	16	16	16
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert 282,25	Mittelwert 364,88	Mittelwert 566,50	Mittelwert 25,7300
	Standardabweichung 71,580	Standardabweichung 68,648	Standardabweichung 79,295	Standardabweichung 10,73172
Extremste Differenzen	Absolut ,128	Absolut ,150	Absolut ,125	Absolut ,138
Kolmogorov-Smirnov-Z	,511	,598	,501	,552
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,927	,816	,937	,881

	2rg-C ₄ -P1 [ms]	2rg-C ₄ -N1 [ms]	2rg-C ₄ -P2 [ms]	2rg-C ₄ -Amp (N1/P2) [μV]
N	16	16	16	16
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert 290,50	Mittelwert 379,50	Mittelwert 567,19	Mittelwert 25,2000
	Standardabweichung 66,182	Standardabweichung 69,168	Standardabweichung 85,878	Standardabweichung 9,69650
Extremste Differenzen	Absolut ,146	Absolut ,132	Absolut ,142	Absolut ,114
Kolmogorov-Smirnov-Z	,584	,527	,567	,455
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,837	,911	,861	,971

CO₂ rechts offen

	2ro-F _z -P1 [ms]	2ro-F _z -N1 [ms]	2ro-F _z -P2 [ms]	2ro-F _z -Amp (N1/P2) [μV]
N	16	16	16	16
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert 236,88	Mittelwert 327,88	Mittelwert 525,13	Mittelwert 28,6225
	Standardabweichung 71,625	Standardabweichung 86,630	Standardabweichung 55,204	Standardabweichung 15,20664
Extremste Differenzen	Absolut ,241	Absolut ,297	Absolut ,219	Absolut ,147
Kolmogorov-Smirnov-Z	,964	1,189	,874	,587
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,265	,095	,374	,833

	2ro-C _z -P1 [ms]	2ro-C _z -N1 [ms]	2ro-C _z -P2 [ms]	2ro-C _z -Amp (N1/P2) [μV]
N	16	16	16	16

Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	240,38	339,00	536,38	30,1700
	Standardabweichung	69,098	80,806	64,441	12,52219
Extremste Differenzen	Absolut	,203	,242	,165	,162
Kolmogorov-Smirnov-Z		,813	,967	,660	,647
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,464	,262	,716	,738

		2ro-P _z -P1 [ms]	2ro-P _z -N1 [ms]	2ro-P _z -P2 [ms]	2ro-P _z -Amp (N1/P2) [μV]
N		16	16	16	16
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	245,00	350,63	548,25	21,6388
	Standardabweichung	66,669	85,369	71,030	6,14502
Extremste Differenzen	Absolut	,175	,206	,192	,211
Kolmogorov-Smirnov-Z		,699	,824	,769	,844
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,651	,447	,532	,417

		2ro-C ₃ -P1 [ms]	2ro-C ₃ -N1 [ms]	2ro-C ₃ -P2 [ms]	2ro-C ₃ -Amp (N1/P2) [μV]
N		16	16	16	16
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	249,50	348,13	542,50	26,3463
	Standardabweichung	61,854	65,273	55,649	11,87521
Extremste Differenzen	Absolut	,189	,261	,217	,161
Kolmogorov-Smirnov-Z		,755	1,046	,867	,643
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,556	,187	,385	,745

		2ro-C ₄ -P1 [ms]	2ro-C ₄ -N1 [ms]	2ro-C ₄ -P2 [ms]	2ro-C ₄ -Amp (N1/P2) [μV]
N		16	16	16	16
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	252,63	360,75	538,63	23,6856
	Standardabweichung	63,088	79,666	52,111	8,91920
Extremste Differenzen	Absolut	,183	,196	,182	,172
Kolmogorov-Smirnov-Z		,733	,785	,728	,688
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,594	,507	,602	,669

CO₂ links geschlossen

		2lg-F _z -P1 [ms]	2lg-F _z -N1 [ms]	2lg-F _z -P2 [ms]	2lg-F _z -Amp (N1/P2) [μV]
N		16	16	16	16
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	256,00	332,38	535,00	26,1644
	Standardabweichung	73,033	73,678	61,332	12,72253
Extremste Differenzen	Absolut	,261	,153	,170	,129
Kolmogorov-Smirnov-Z		,733	,785	,728	,514
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,594	,507	,602	,924

		2lg-C _z -P1 [ms]	2lg-C _z -N1 [ms]	2lg-C _z -P2 [ms]	2lg-C _z -Amp (N1/P2) [μV]
N		16	16	16	16
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	252,19	337,13	555,50	28,6531
	Standardabweichung	73,438	73,321	88,756	13,34331
Extremste Differenzen	Absolut	,195	,247	,167	,138
Kolmogorov-Smirnov-Z		,779	,990	,669	,552
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,516	,238	,701	,881

		2lg-P _z -P1 [ms]	2lg-P _z -N1 [ms]	2lg-P _z -P2 [ms]	2lg-P _z -Amp (N1/P2) [μV]
N		16	16	16	16
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	263,00	339,00	567,00	21,379
	Standardabweichung	67,004	83,142	98,107	5,5795
Extremste Differenzen	Absolut	,133	,202	,185	,112
Kolmogorov-Smirnov-Z		,534	,808	,739	,450
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,903	,472	,582	,974

		2lg-C ₃ -P1 [ms]	2lg-C ₃ -N1 [ms]	2lg-C ₃ -P2 [ms]	2lg-C ₃ -Amp (N1/P2) [μV]
--	--	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	---

N		16	16	16	16
Parameter der	Mittelwert	254,63	350,63	565,75	23,135
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	63,244	64,782	99,083	8,4059
Extremste Differenzen	Absolut	,184	,183	,211	,079
Kolmogorov-Smirnov-Z		,736	,730	,844	,318
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,588	,598	,417	1,000

		2lg-C ₄ -P1 [ms]	2lg-C ₄ -N1 [ms]	2lg-C ₄ -P2 [ms]	2lg-C ₄ -Amp (N1/P2) [μV]
N		16	16	16	16
Parameter der	Mittelwert	253,38	332,00	565,13	24,000
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	66,448	64,287	107,428	9,0175
Extremste Differenzen	Absolut	,215	,220	,180	,132
Kolmogorov-Smirnov-Z		,861	,878	,719	,526
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,393	,369	,617	,911

CO₂ links offen

		2lo-F _z -P1 [ms]	2lo-F _z -N1 [ms]	2lo-F _z -P2 [ms]	2lo-F _z -Amp (N1/P2) [μV]
N		16	16	16	16
Parameter der	Mittelwert	250,88	342,00	550,00	30,8169
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	61,873	66,693	64,366	14,39295
Extremste Differenzen	Absolut	,306	,192	,199	,121
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,224	,769	,796	,484
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,079	,533	,490	,951

		2lo-C _z -P1 [ms]	2lo-C _z -N1 [ms]	2lo-C _z -P2 [ms]	2lo-C _z -Amp (N1/P2) [μV]
N		16	16	16	16
Parameter der	Mittelwert	259,75	335,13	545,38	34,6281
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	58,851	53,362	56,863	11,88982
Extremste Differenzen	Absolut	,238	,132	,159	,133
Kolmogorov-Smirnov-Z		,953	,526	,638	,533
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,278	,911	,754	,903

		2lo-P _z -P1 [ms]	2lo-P _z -N1 [ms]	2lo-P _z -P2 [ms]	2lo-P _z -Amp (N1/P2) [μV]
N		16	16	16	16
Parameter der	Mittelwert	265,88	342,00	545,13	24,1881
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	64,089	65,283	48,782	7,81959
Extremste Differenzen	Absolut	,167	,162	,121	,136
Kolmogorov-Smirnov-Z		,669	,646	,482	,545
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,702	,740	,952	,890

		2lo-C ₃ -P1 [ms]	2lo-C ₃ -N1 [ms]	2lo-C ₃ -P2 [ms]	2lo-C ₃ -Amp (N1/P2) [μV]
N		16	16	16	16
Parameter der	Mittelwert	259,94	337,88	538,75	26,5294
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	46,800	46,793	54,674	10,64184
Extremste Differenzen	Absolut	,200	,197	,265	,117
Kolmogorov-Smirnov-Z		,798	,788	1,062	,467
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,486	,503	,175	,963

		2lo-C ₄ -P1 [ms]	2lo-C ₄ -N1 [ms]	2lo-C ₄ -P2 [ms]	2lo-C ₄ -Amp (N1/P2) [μV]
N		16	16	16	16
Parameter der	Mittelwert	261,88	337,25	548,13	27,0731
Normalverteilung ^{a,b}	Standardabweichung	56,406	62,477	54,354	7,79210
Extremste Differenzen	Absolut	,175	,193	,166	,113
Kolmogorov-Smirnov-Z		,699	,773	,665	,452
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,650	,526	,708	,973

a. Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b. Aus den Daten berechnet.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Altersverteilung der Probanden.....	36
Tab. 2: deskriptive Schwellenwertstatistik für n-Butanol, rechte Nasenseite.....	49
Tab. 3: deskriptive Schwellenwertstatistik für n-Butanol, linke Nasenseite.....	50
Tab. 4: deskriptive Statistik der Diskriminationsaufgabe, birhin.....	50
Tab. 5: deskriptive Statistik der Identifikationsaufgabe, birhin.....	51
Tab. 6: deskriptive Statistik der SDI-Werte, rechte Nasenseite.....	52
Tab. 7: deskriptive Statistik der SDI-Werte, linke Nasenseite.....	52
Tab. 8: rm-ANOVA mit Greenhouse-Geisser-Korrektur für alle Latenzen und N1P2- Amplitude.....	54
Tab. 9: Paarvergleich aller Latenzen und der N1P2-Amplitude der beiden Reizstoffe.....	56
Tab. 10: geschätzte Randmittel und Paarvergleich der N1P2-Amplitude für alle Ableite- Positionen.....	56
Tab. 11: rm-ANOVA mit Greenhouse-Geisser-Korrektur für H ₂ S.....	57
Tab. 12: geschätzte Randmittel und Paarvergleich der N1P2-Amplitude von H ₂ S für die einzelnen Ableitepositionen.....	58
Tab. 13: geschätzte Randmittel und Paarvergleich der N1-Latenz von H ₂ S für die einzelnen Ableitepositionen.....	59
Tab. 14: rm-ANOVA mit Greenhouse-Geisser-Korrektur für CO ₂	59
Tab. 15: Paarvergleich der P1-Latenz von CO ₂ für den Zustand der kontralateralen Nasenseite.....	60
Tab. 16: geschätzte Randmittel und Paarvergleich der N1P2-Amplitude von CO ₂ für die einzelnen Ableitepositionen.....	61
Tab. 17: Häufigkeitsverteilung der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize für H ₂ S und CO ₂	62
Tab. 18: Häufigkeitsverteilung der nicht wahrgenommenen Reize.....	63
Tab. 19: Häufigkeitsverteilung der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize für die einzelnen Reizmodi.....	63
Tab. 20: Korrelation nach Pearson für Reizwahrnehmung und Genauigkeit beim Tracking- Spiel.....	65
Tab. 21: Schätzung fester Parameter für den Zusammenhang zwischen Reizwahrnehmung und Aufmerksamkeit.....	66
Tab. 22: Kolmogorov-Smirnov-Test für die Genauigkeit der Probanden beim Tracking-	

Spiel.....	66
Tab. 23: Friedmann-Test: Statistik der Wahrnehmung während der verschiedenen	
Reizmodi.....	67

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1a: Position des Gaumensegels bei Normalatmung	2
Abb. 1b: Position des Gaumensegels bei velopharyngealem Verschluss.....	2
Abb. 2a: Weg der Olfaktometerluft bei herkömmlicher Reizmethode mit unverschlossener kontralateraler Nasenseite.....	3
Abb. 2b: Weg der Olfaktometerluft bei Verschluss der nicht gereizten Nasenseite.....	3
Abb. 3: Geruchsprisma nach Henning.....	5
Abb. 4: knöcherne und knorpelige Anteile der äußeren Nase.....	6
Abb. 5: laterale Wand der Nasenhöhle.....	7
Abb. 6: Histologie der Regio olfactoria der Nasenschleimhaut.....	8
Abb. 7: c-AMP-Herstellung.....	11
Abb. 8: IP ₃ -Signalweg.....	12
Abb. 9: rhinenzepale Strukturen.....	14
Abb. 10: olfaktorische Rezeptorzellen der Riechschleimhaut.....	15
Abb. 11: vomeronasales Organ.....	16
Abb. 12: Aufbau des Bulbus olfactorius.....	18
Abb. 13: Innervation der Nasenhöhle.....	21
Abb. 14: Hirnnervenkerne des N. trigeminus.....	22
Abb. 15: somatosensorischer Kortex.....	23
Abb. 16: Beispiel für gemittelte OEPs von Proband Nr. 6 nach Reizung mit H ₂ S.....	29
Abb. 17: Beispiel für gemittelte CSSEPs von Proband Nr. 4 nach Reizung mit CO ₂	30
Abb. 18: Darstellung eines CSSEPs (links) sowie OEPs (rechts) nach herkömmlichem Averaging-Verfahren (oben) sowie CWT-AVERAGE (Mitte) und CWT- SINGLE.....	32
Abb. 19: Häufigkeitsverteilung des Probandenalters.....	36
Abb. 20: Multiple Choice-Vorlage der Identifikationsaufgabe der Sniffin‘ Sticks.....	38
Abb. 21: Olfaktometer OM2s der Firma Burghart.....	40
Abb. 22: Schaltprinzip des Olfaktometerschaltstücks.....	41
Abb. 23: Schaltplan des Olfaktometers OM2s.....	42

Abb. 24: Strukturformel von H_2S	43
Abb. 25: Strukturformel von CO_2	43
Abb. 26: Elektrodenpositionen beim Versuch (rot) nach dem internationalen 10/20-System.....	44
Abb. 27: Definition der Amplitude und Latenzen anhand eines Beispiels von Proband 3....	45
Abb. 28: Tracking-Spiel von SOPeRa während einer Messung.....	46
Abb. 29: Proband während der Messung.....	47
Abb. 30: Boxplot-Diagramm der Schwelle für n-Butanol, rechte Nasenseite.....	49
Abb. 31: Boxplot-Diagramm der Schwelle für n-Butanol, linke Nasenseite.....	50
Abb. 32: Boxplot-Diagramm der Diskriminationsaufgabe, birhin.....	51
Abb. 33: Boxplot-Diagramm der Identifikationsaufgabe, birhin.....	51
Abb. 34: Boxplot-Diagramm der SDI-Werte, rechte Nasenseite.....	52
Abb. 35: Boxplot-Diagramm der SDI-Werte, linke Nasenseite.....	53
Abb. 36: Kreisdiagramm der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize.....	62
Abb. 37a: Häufigkeitsverteilung der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize für H_2S	62
Abb. 37b: Häufigkeitsverteilung der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize für CO_2	62
Abb. 38: Häufigkeitsverteilung der nicht wahrgenommenen Reize von H_2S und CO_2	63
Abb. 39a: Häufigkeitsverteilung der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize für H_2S mit geschlossener kontralateraler Nase.....	64
Abb. 39b: Häufigkeitsverteilung der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize für H_2S mit offener kontralateraler Nase.....	64
Abb. 39c: Häufigkeitsverteilung der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize für CO_2 mit geschlossener kontralateraler Nase.....	64
Abb. 39d: Häufigkeitsverteilung der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reize für CO_2 mit offener kontralateraler Nase.....	64
Abb. 40: Vigilanzstärke der Probanden beim Tracking-Spiel.....	65

Danksagung

Ein besonderer Dank gebührt Prof. Dr. med. Hilmar Gudziol, der mir bei allen Fragen und Problemen jeder Zeit zur Seite stand und mich sowohl bei der Durchführung der Versuche, als auch der Erstellung dieser Arbeit mit Rat und Tat unterstützt hat.

Weiterhin danke ich Herrn PD Dr. med. Thomas Bitter für die Hilfe bei der Versuchsdurchführung sowie im Umgang mit dem EEG.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius als Direktor der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Jena für die Bereitstellung der Untersuchungsräume, Geräte sowie des Untersuchungsmaterials.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. pol. Thomas Lehmann für die statistische Beratung und Hilfestellung bei der Datenauswertung.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen der Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Herr Prof. Dr. med. Hilmar Gudziol
- Herr PD Dr. med. Thomas Bitter
- Herr Dr. rer. pol. Thomas Lehmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder mittelbar noch unmittelbar geldwertende Leistungen von mir für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Sonneberg, den 23.06.2014

Jana Fischer